



新型コロナワクチン
今わかっていること
まだわからないこと

2021年4月12日
感染管理勉強会向け

医師 守屋章成

自己紹介

1998年医師免許取得

家庭医として各地の診療所で勤務

2007年ごろからワクチン，渡航医学に注力

2017年中部空港検疫所に転職

2020年元旦～コロナ真っ最中

2021年4月非常勤＋長崎大学で勉強中

※ Financialおよびacademic COIなし

※ すべて個人の見解であり，所属学会，検疫所および厚生労働省を代表するものではありません



The screenshot shows the Vaccipedia website interface. At the top, there's a navigation bar with links like 'メインページ', '議論', '閲覧', 'ソースを表示', '履歴表示', and a search bar. The main content area is titled 'メインページ' and includes a '目次 [非表示]' (Table of Contents) section with links to '1 新型コロナワクチンまとめ' and '2 本サイトについて' (which further links to '2.1 管理者について', '2.2 免責事項', and '2.3 著作権およびリンク掲載'). Below this, there's a section titled '新型コロナワクチンまとめ' with a brief introduction and a table of contents. The table has three columns: '新型コロナワクチン 総論' (General), '新型コロナワクチン 治験+承認後研究' (Clinical Trials + Post-approval Research), and '新型コロナワクチン 接種の実態' (Actual Vaccination Status). The '総論' column lists topics like development and approval status, manufacturing, safety, and social considerations. The '治験+承認後研究' column lists efficacy, mRNA vaccine trials, and adverse reactions. The '接種の実態' column lists legal basis, vaccination systems, injection techniques, and specific groups like the elderly, pregnant women, and children.

新型コロナワクチン 総論	新型コロナワクチン 治験+承認後研究	新型コロナワクチン 接種の実態
コロナワクチン_開発と承認の状況	コロナワクチン_ワクチンの効果 Vaccine Efficacy とは	コロナワクチン_日本の法令上の根拠
コロナワクチン_ワクチンの製法	コロナワクチン_mRNAワクチン-治験	コロナワクチン_日本での接種体制
コロナワクチン_ウイルス遺伝子の接種に理論的危険性はない	コロナワクチン_mRNAワクチン-承認後研究	コロナワクチン_三角筋への筋注手技
コロナワクチン_抗体依存性感染増強 (ADE) について	コロナワクチン_mRNAワクチン-アナフィラキシー	コロナワクチン_人口集団別の接種可否の考え方
コロナワクチン_社会的配慮について	コロナワクチン_ウイルスベクターワクチン-治験	コロナワクチン_高齢者
コロナワクチン_リンク集	コロナワクチン_ウイルスベクターワクチン-承認後研究	コロナワクチン_妊婦
	コロナワクチン_今わかっていること，まだわからないこと	コロナワクチン_拳児希望女性
		コロナワクチン_授乳婦および授乳児
		コロナワクチン_小児
		コロナワクチン_アナフィラキシー既往
		コロナワクチン_免疫低下状態・悪性腫瘍患者

新型コロナワクチンまとめページ公開中
<http://vaccipedia.jp/>

今わかっていないこと まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍
効果：無症候感染予防	👍
効果：感染伝播予防/集団免疫	?
効果：長期効果/追加接種要否	?
効果：対変異株	?

副反応：当然予想されるもの	👍👍
副反応：予想外のもの	👍
人口集団別の効果・副反応	?
接種法：異なる製剤間/互換性	?
接種法：他種ワクチンとの間隔	?
日本：国産ワクチンの開発	?

最初に結論

【接種を受ける側として】

効果は高く，安全性も満点近いです

全体として極めて稀で（100万分の1等），
特定の集団で稀な（集団内で1万分の1等），
未知の有害事象の可能性には心構えを

医療保健介護職が安心して受ければ，一般
市民も安心して受ける

私も早く受けたい！

【接種を提供する/説明する側として】

高い効果があることを理解する

現在わかっている副反応はワクチンとしての
通常範囲であることを理解する

アナフィラキシーには万全に備える

安全な筋注手技を遵守する

未知の要素があることを理解する

確率で考えることを理解する

接種に疑問や不安を抱く人と適切にコミュ
ニケーションする

本日の流れ

すべての職種の方にわかりやすく

1. ウイルスと免疫のしくみ
2. 新型コロナウイルスのしくみ
3. 新型コロナウイルスの効果
4. 新型コロナウイルスの副反応
5. 新型コロナウイルスの具体的な接種法
6. 新型コロナウイルスみんなで気を付けること

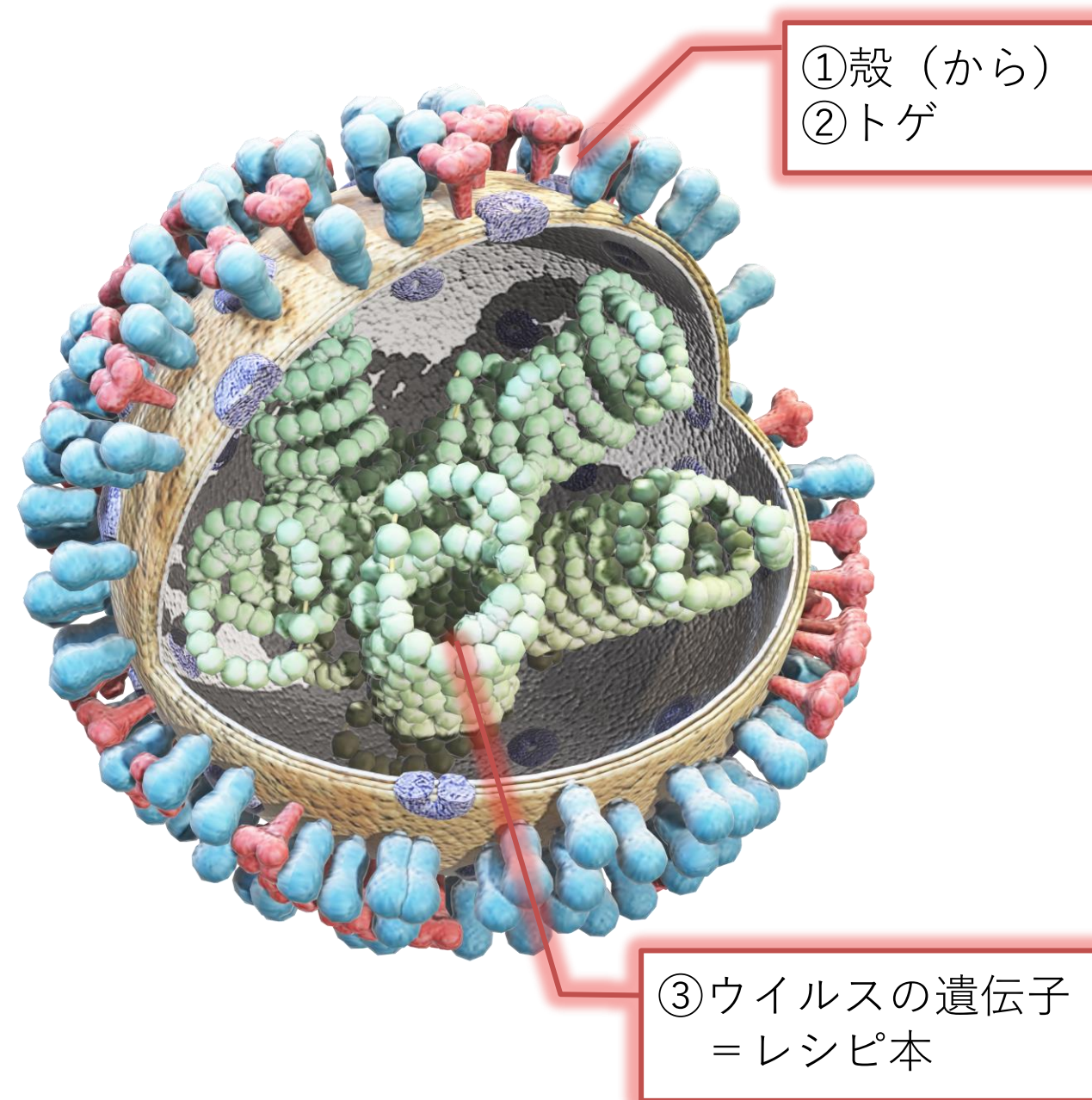


←このマークの付いたスライドはスキップします；プレゼン後の質問に応じてご説明します



1. ウイルスと免疫のしくみ

ウイルスのしくみ



① 殻（から）

- エンベロープ

② トゲ

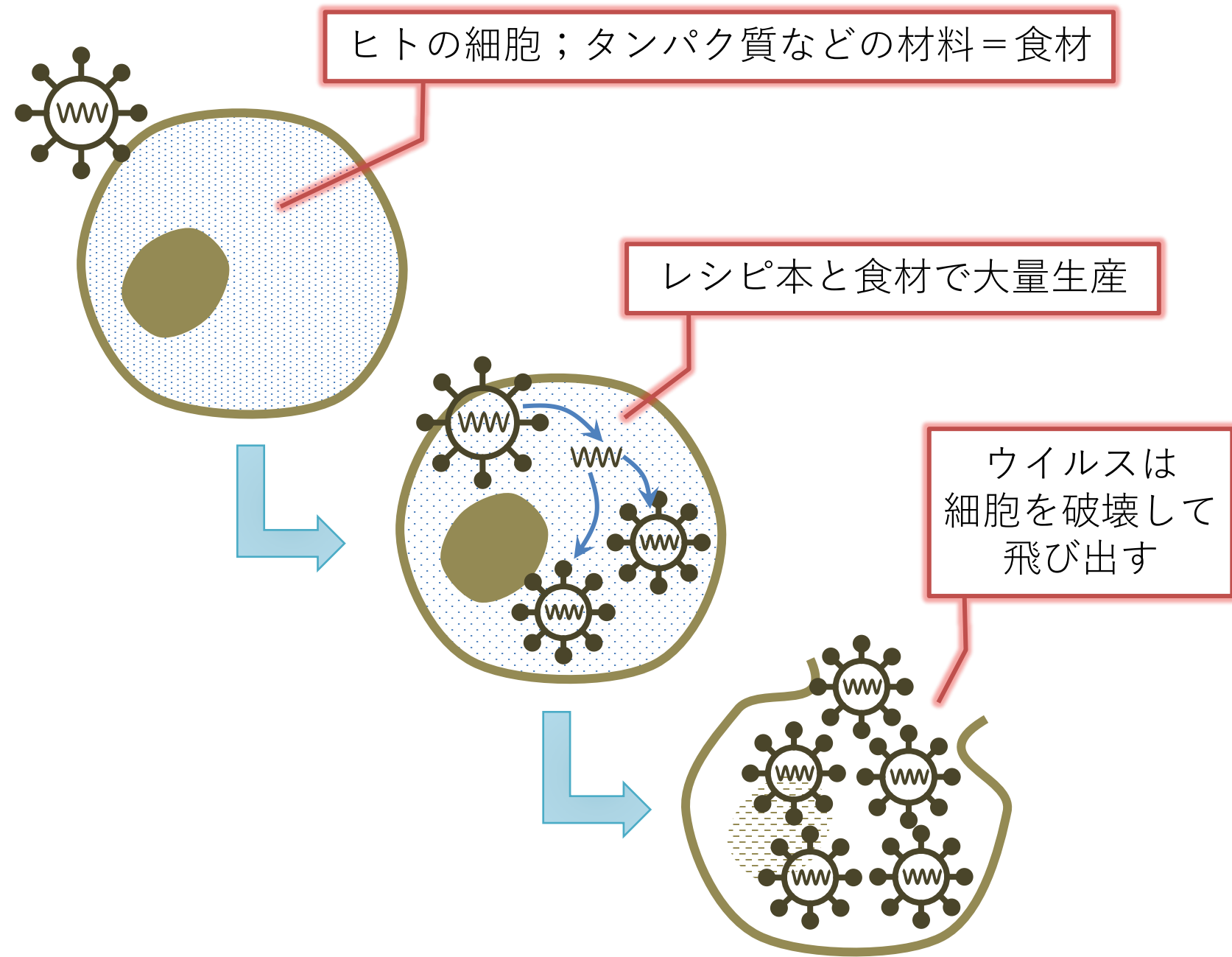
- スパイク蛋白等
- ヒト細胞侵入時のリガンド

③ 遺伝子

- RNAまたはDNA
- コロナウイルスは1本鎖プラス鎖RNA

遺伝子とは、ウイルス全体をつくるための
レシピ本

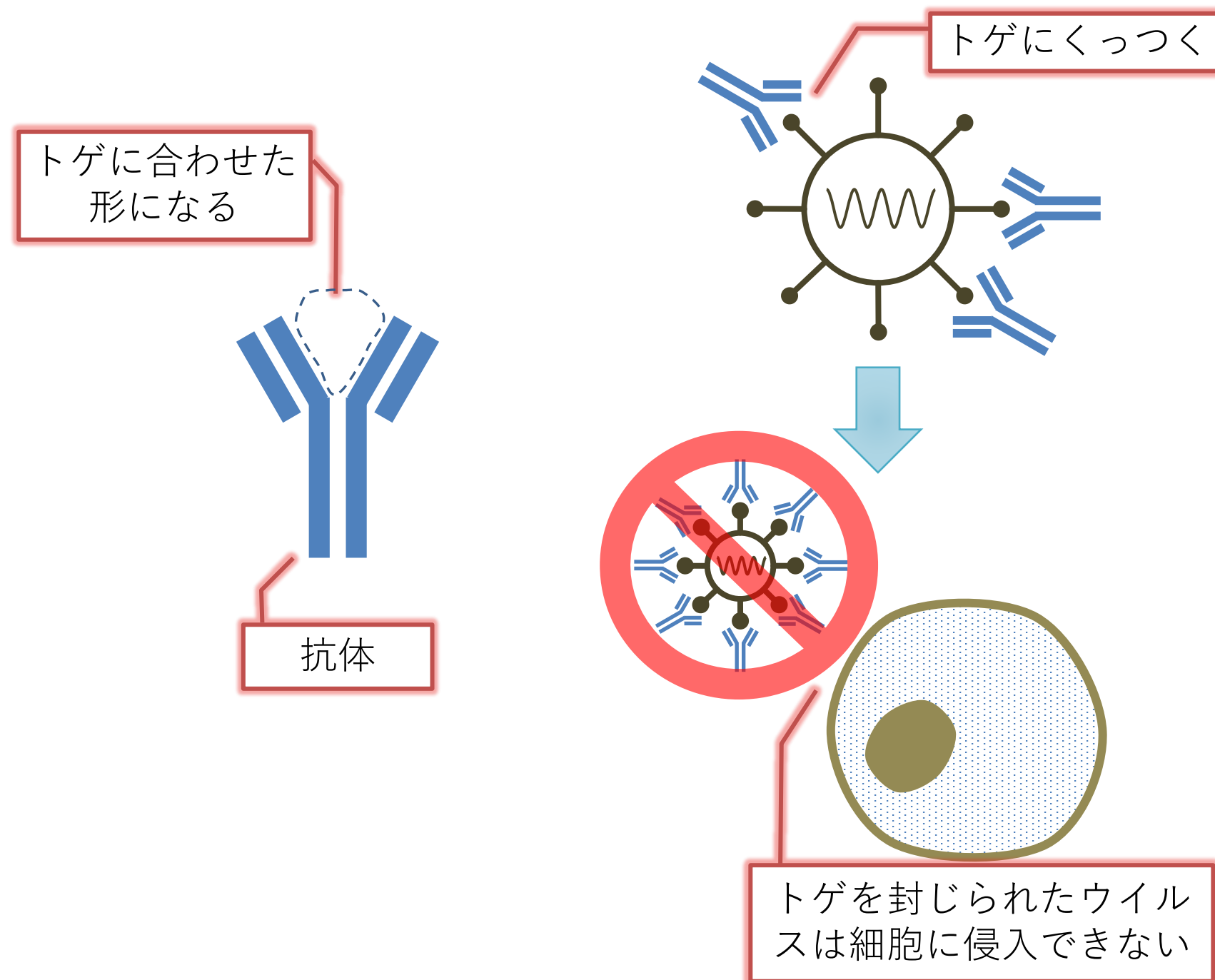
ウイルスのしくみ



1. ウイルスは**トゲ**でヒト細胞にくっつく
 2. ヒト細胞はうっかり**侵入**を許す
 3. ウイルスは細胞内にウイルス遺伝子=**レシピ本を放出**
 4. ウィルスレシピ本を読んだヒト細胞は自動的にウイルスの**コピーを大量生産**
 5. 食材を使い果たしてヒト細胞は**破壊**
 6. ウィルスは**次のヒト細胞**を狙いに
- 新型コロナウイルスは**のどや肺の細胞を破壊**する

免疫のしくみ

抗体とは



免疫のしくみは複雑多岐

- 自然免疫
- 細胞性免疫
- 液性免疫 = **抗体**

とりあえず**抗体の仕組み**を理解すればよい

ウイルスに感染

→ トゲのかたちに合った**抗体**を産生

同じウイルスが再度侵入

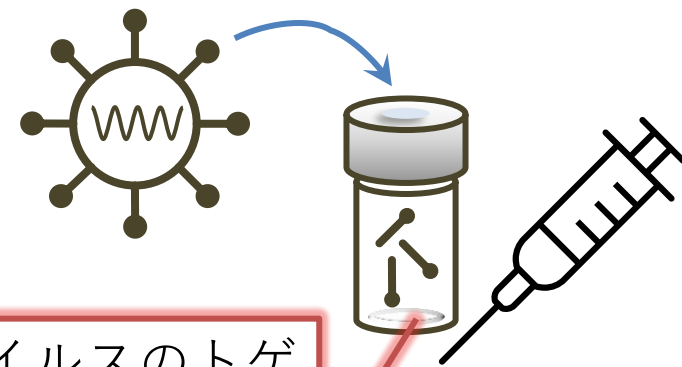
→ **抗体がトゲに付着**し細胞侵入を阻止

= 「**免疫が付いた**」

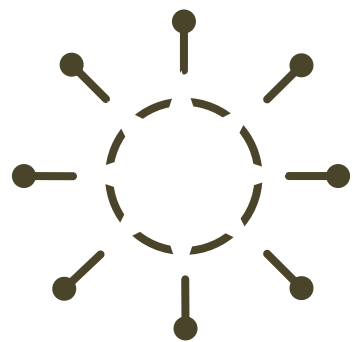


2. 新型コロナウイルスのしくみ

新型コロナワクチンのしくみ トゲさえあれば免疫が付く

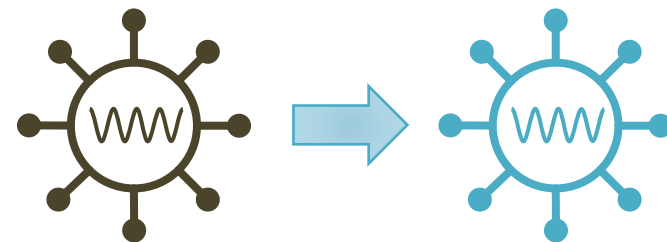


不活化ワクチン



バラバラにしたウイルス

(弱毒)生ワクチン



毒性が弱いウイルス

感染の危険を冒さず免疫を付けるには？
→ **トゲ**をヒトの体に入ればいい
→ トゲを**工場**でどう作るのが**大問題**！

不活化ワクチン

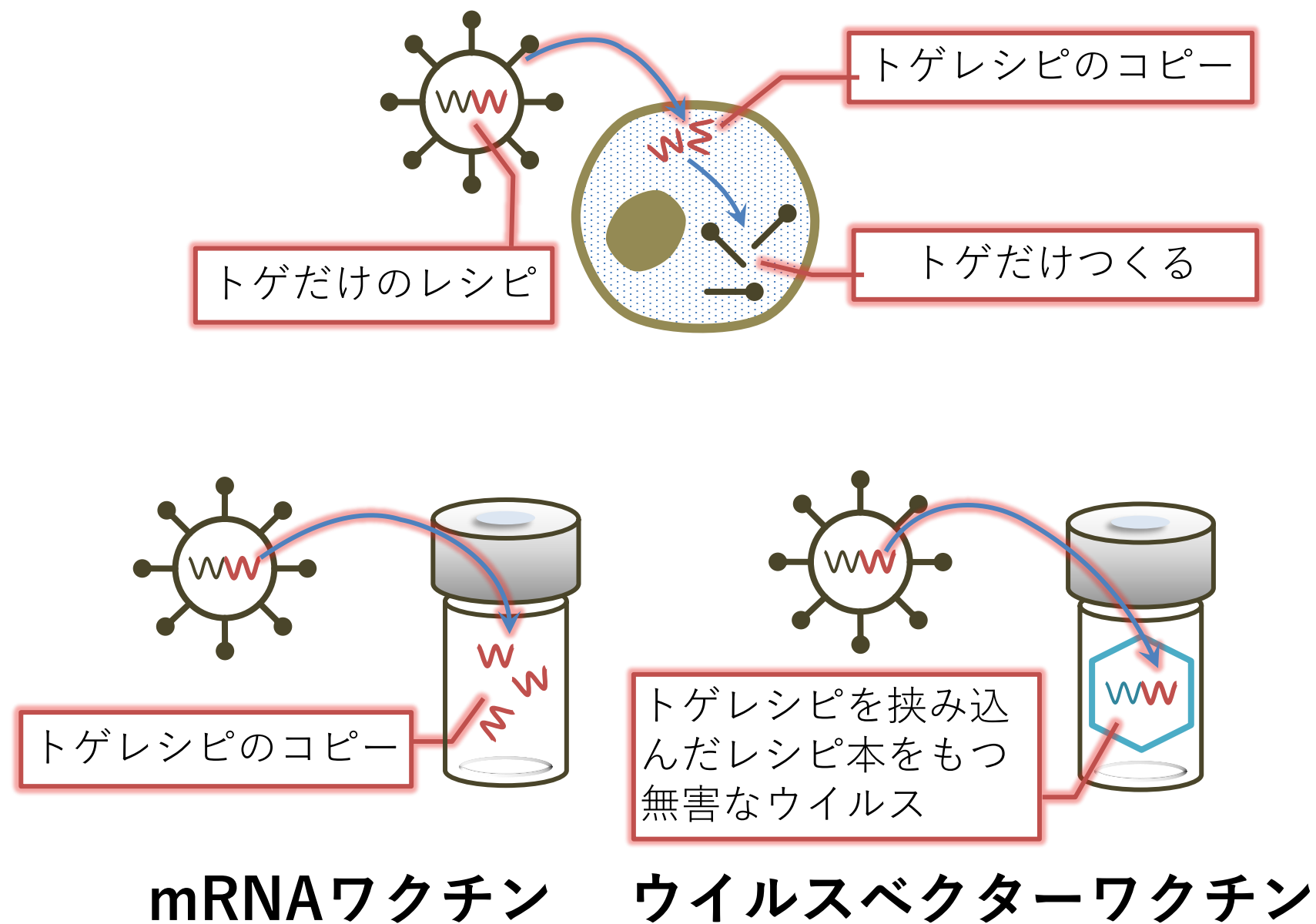
- **バラバラ**にしたウイルス；トゲを含む
- ウイルスの**大量培養**が必要
- 新型コロナで治験第3相が現在数種類

生ワクチン（弱毒生ワクチン）

- **偶然弱**くなったウイルス；トゲがある
- **偶然に頼る**のでいつできるかわからない
- 新型コロナの効果的な弱毒株は未確立

中国製Sinovacは第3
相中だが中国はじめ
各国で使用中

新型コロナワクチンのしくみ トゲはヒト自身につくらせよう



工場でトゲをつくるのが難しいなら、
ヒトの細胞につくらせればいいじゃん！

ヒト細胞は**レシピ**を見せれば何でもつくる

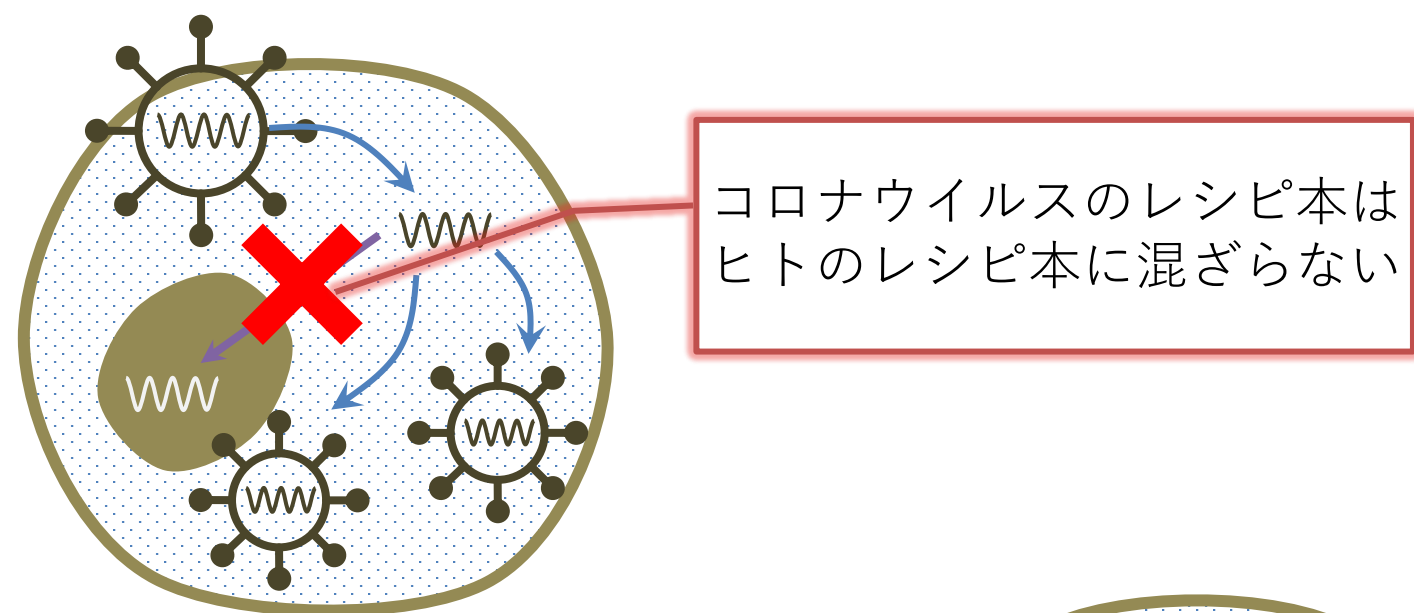
- ・感染ウイルスを大量生産してしまうほど

ウイルスレシピ本から
トゲのレシピのページだけコピー
→ワクチンに入れる

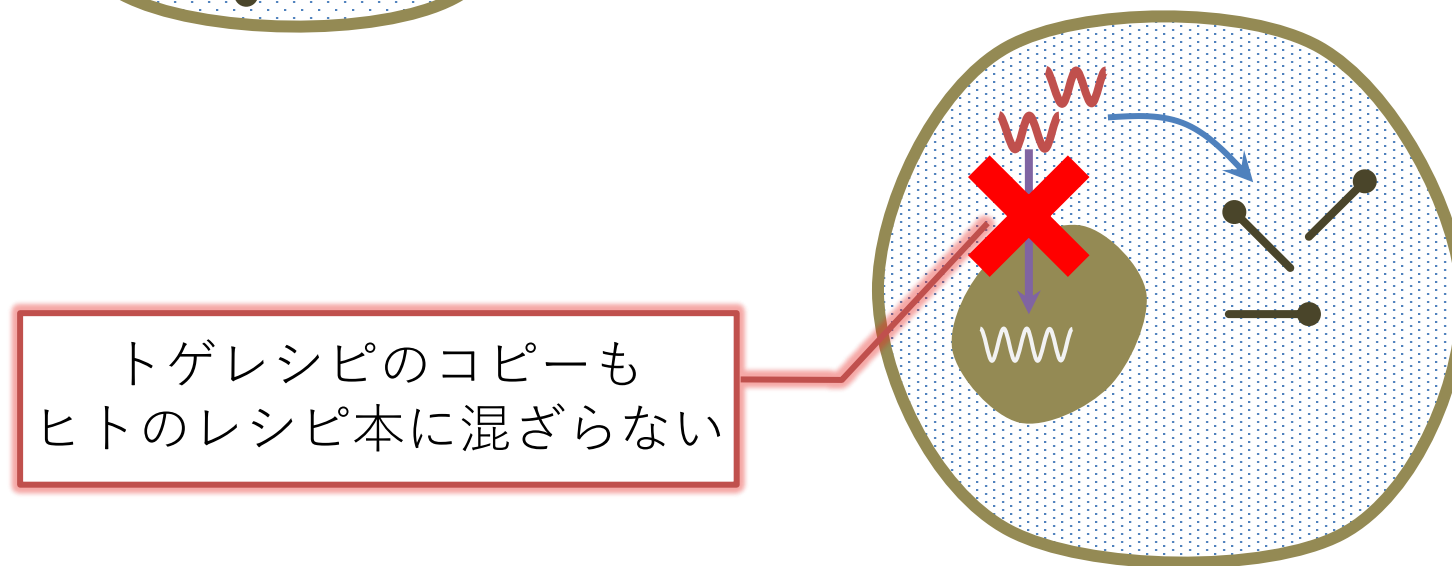
コピーそのまま
=**mRNAワクチン**

別のウイルスのレシピ本にはさむ
=**ウイルスベクターワクチン**

デマ 「ウイルス遺伝子が自分の遺伝子に！」



コロナウイルスのレシピ本は
ヒトのレシピ本に混ざらない



トゲレシピのコピーも
ヒトのレシピ本に混ざらない

コロナウイルスに感染しても、ウイルス遺伝子はヒト遺伝子に組み込まれない

- 「セントラルドグマ」
- ウイルス全般に目を向ければ、発癌性ウイルスやHIVなど一部の例外はある

コロナウイルス遺伝子の一部をワクチンとして接種しても、ヒトの遺伝子には組み込まれない

- レシピ本の一部ページのコピーが勝手に他の本に入って綴じ込まれることがないのと同じ

mRNAは不安定

- 数分～数日以内に分解
- マイナス70℃保管が必要なくらいに不安定



3. 新型コロナワクチンの効果

日本で使う新型コロナワクチン3種



ファイザー社製 (米国)

- ファイザー社とビオンテック社の共同開発
- mRNAワクチン
- ✓ **2021/2/14 特例承認
「コミナティ筋注」**



モデルナ社製 (米国)

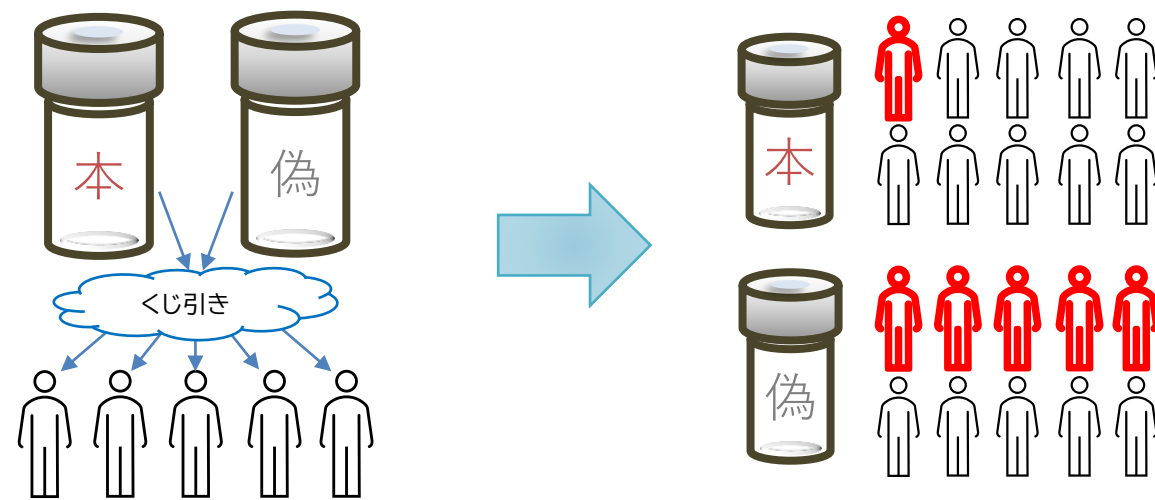
- モデルナ社と国立アレルギー感染症研究所の共同開発
- mRNAワクチン
- 2021年2月5日承認申請
 - 現在審査中



アストラゼネカ社製 (英国)

- アストラゼネカ社とオックスフォード大学の共同開発
- ウイルスベクターワクチン
- 2021年3月5日承認申請
 - 現在審査中

新型コロナワクチンの効果 そもそもワクチンの効果とは



治験はランダム化比較試験（RCT）

- **真薬**（本物のワクチン） vs **偽薬**（プラセボ）

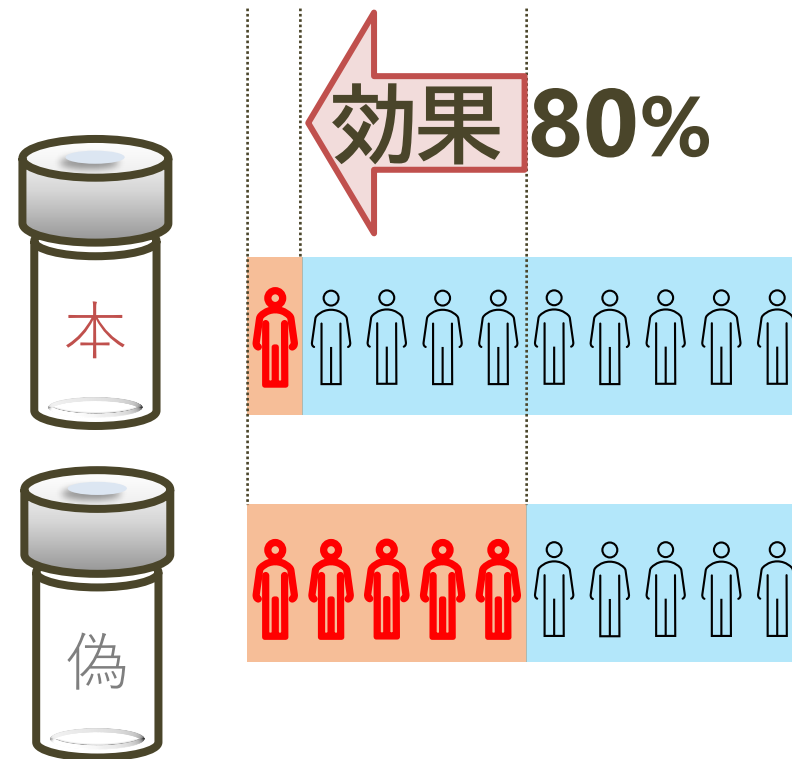
真薬群での**感染率** vs 偽薬群での**感染率**

真薬群で10人中**1人**感染 vs
偽薬群で10人中**5人**感染

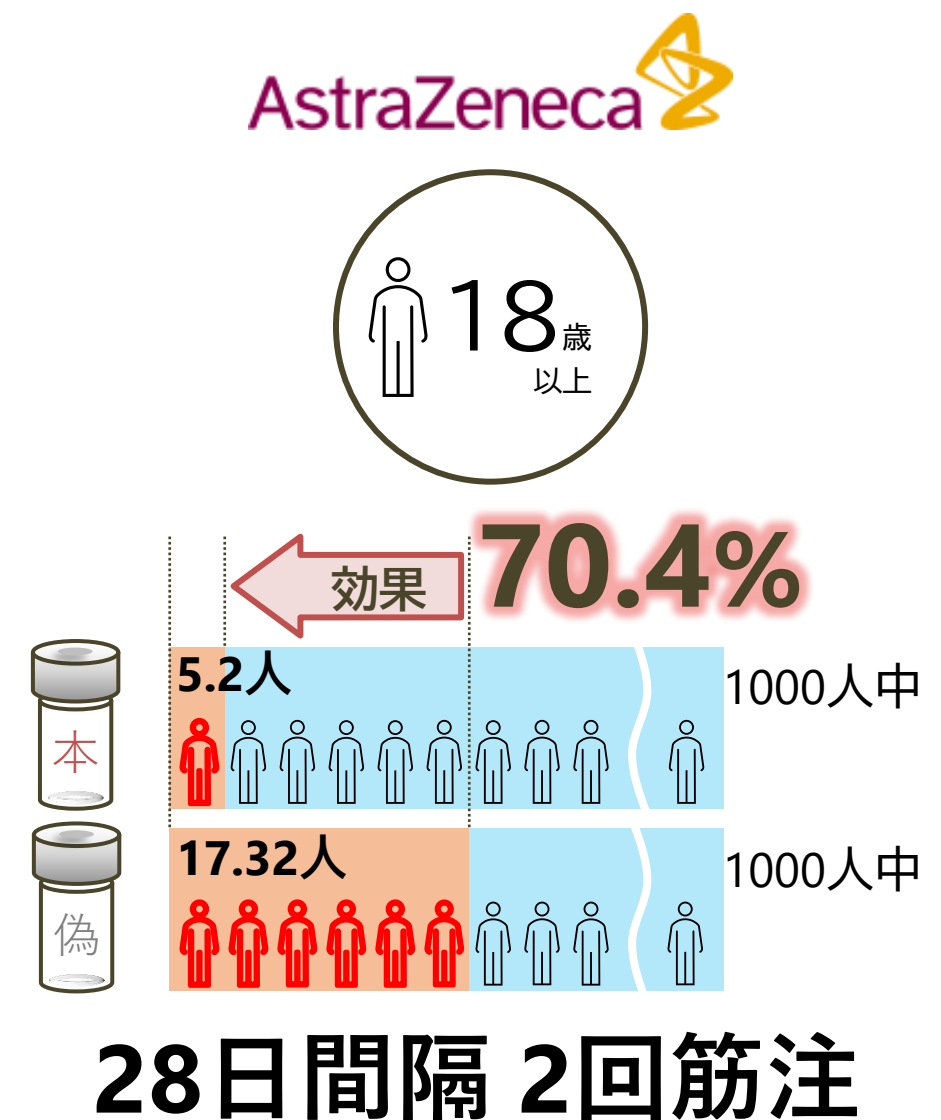
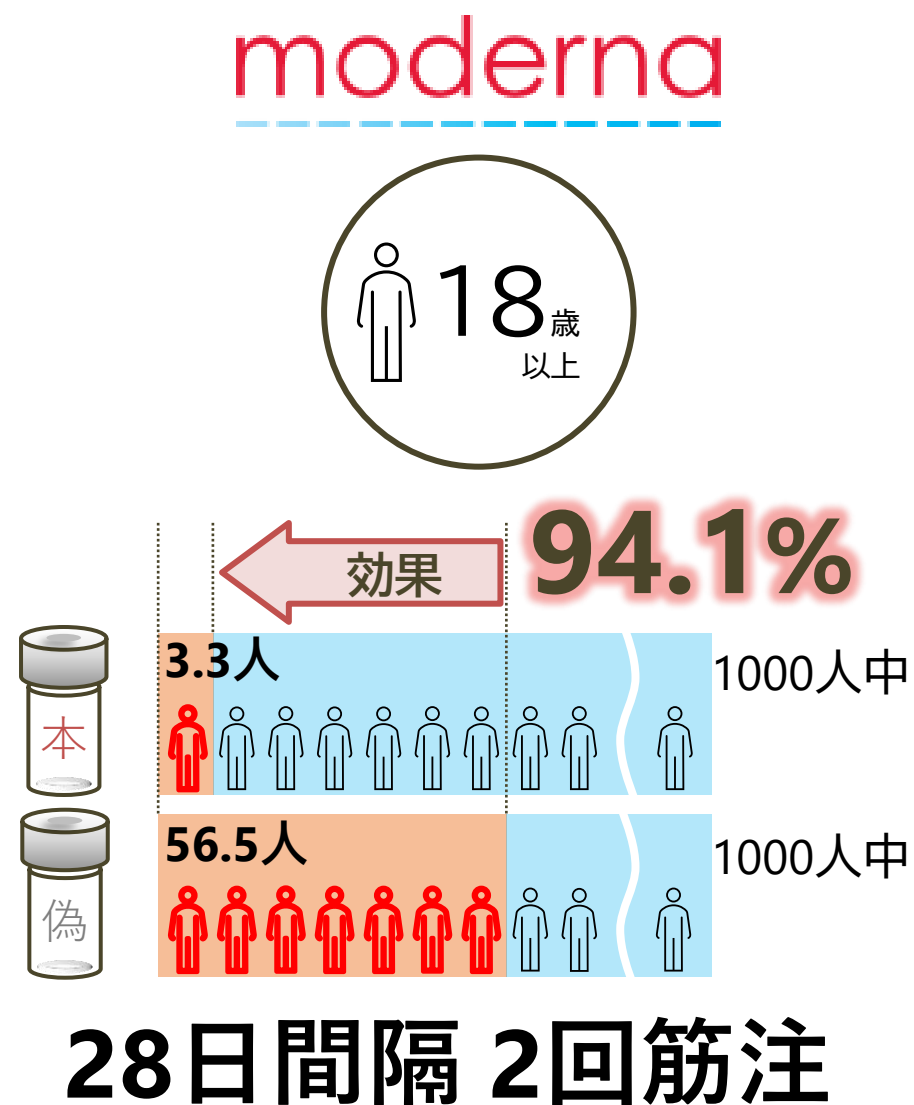
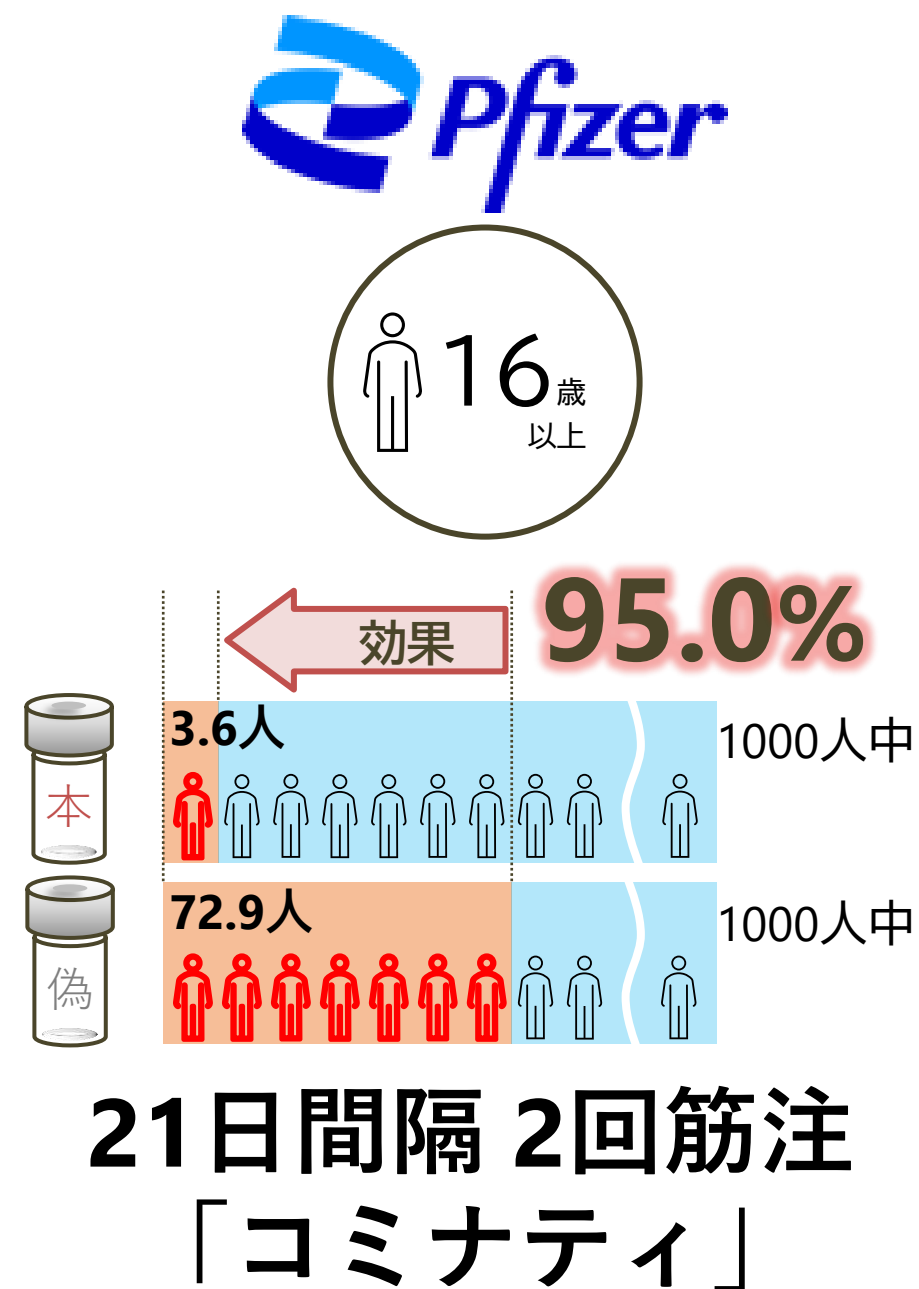
- 偽薬群が真薬を接種すれば5人中4人は防げた

「**真薬ならば防げた割合**」が
ワクチンの効果 (VE, vaccine efficacy)




- $4/5=0.8$ ；ワクチンの効果80%
- または
 $(5/10 - 1/10) \div (5/10) = 0.8$ ；**80%**
- EBMでいう相対リスク減少（RRR）と同じ



治験でわかった効果 新型コロナ「発症」の予防



治験でわかった効果 より詳しく

						
発症：すべて	95.0%	(90.0-97.9)	94.1%	(89.3-96.8)	70.4%	(54.8-80.6)
発症：合併症患者	95.3%	(87.7-98.8)	90.9%	(74.7-96.7)	—	—
発症≥65歳すべて	—	—	86.4%	(61.4 -95.2)	—	—
発症≥65 合併症なし	100.0%	(29.0 -100)	—	—	—	—
発症≥65 合併症あり	91.7%	(44.2 -99.8)	—	—	—	—
重症コロナ	88.9%	(20.1 -99.7)	100.0%	算出不能	0人 vs 1人	—
無症状感染	—	—	—	—	27.3%	(-17.2 -54.9)
1低用量→2標準量	—	—	—	—	90.0%	(67.4-97.0)
1標準量→2標準量	—	—	—	—	62.1%	(41.0-75.7)

DOI: 10.1056/nejmoa2034577

DOI: 10.1056/nejmoa2035389

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1



AstraZeneca治験の注意点1

—投与量の途中変更と接種間隔延長

実薬ロット検定不良による投与量の途中変更

- 治験開始後にウイルス量を再検定
→分光光度法 2.2×10^{10} vs 定量PCR法 5.0×10^{10}
- 初期の実薬群でワクチン反応性症状が想定より少なかった
- 検証過程で、添加剤が分光光度計測定を阻害することが判明
- やむを得ず**治験途中で**ウイルス量検定を定量PCR法に変更

検証と治験計画変更による接種間隔の延長

- 治験計画変更前の参加者は2回目接種が大幅遅延、一部は1回目投与量が低下
→Low dose/Standard dose (**LD/SD**) 群 vs Standard dose/Standard dose (**SD/SD**)群



AstraZeneca治験の注意点2

—効果のheterogeneity

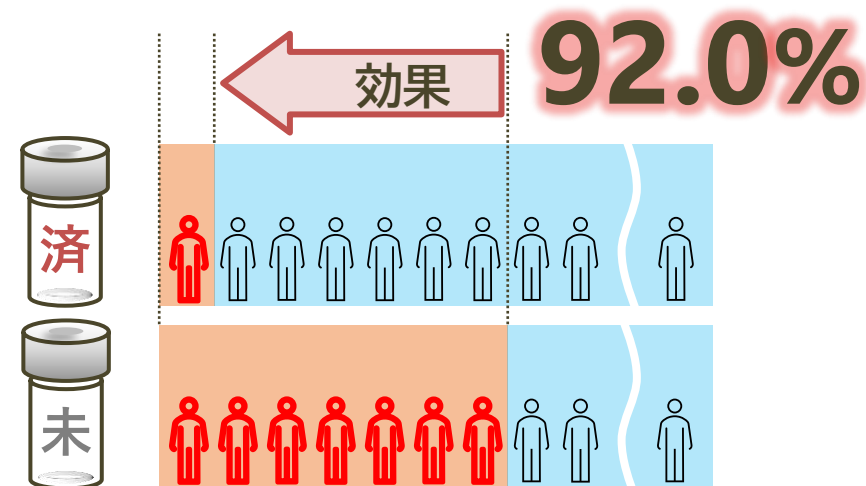
LD/SD群の方がVEが高いのは偶然か？真実か？

- LD/SD **90.0** (67.4-97.0) vs SD/SD **62.1** (41.0-75.7)
- 論文中では偶然に言及
 - -- possibility that **chance** might play a part --
- 免疫学的機序からは真実の可能性も
 - ブースター接種が遅い方がB細胞の親和性成熟が深化する
 - 初期投与量が少ない方がB細胞の濾胞樹状細胞への競合がより強く働く
 - 初期投与量が少ない方がベクターウイルス自体への免疫が弱かった？

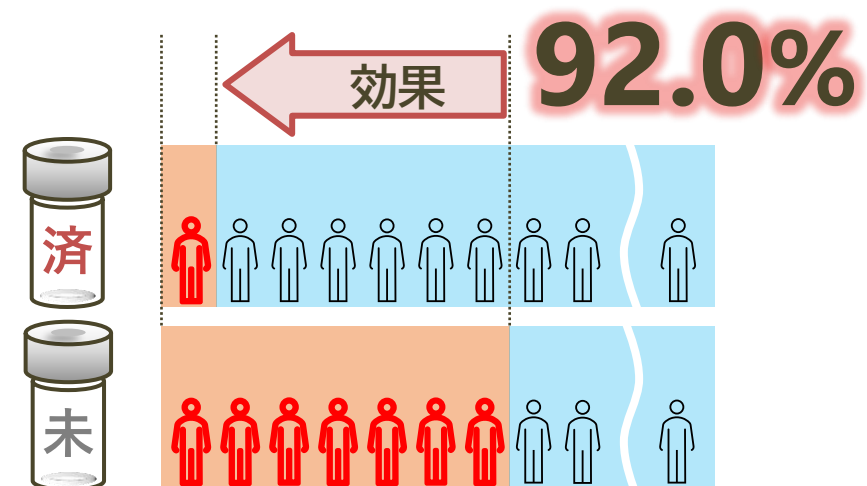
承認後の効果@イスラエル Pfizer コミナティ



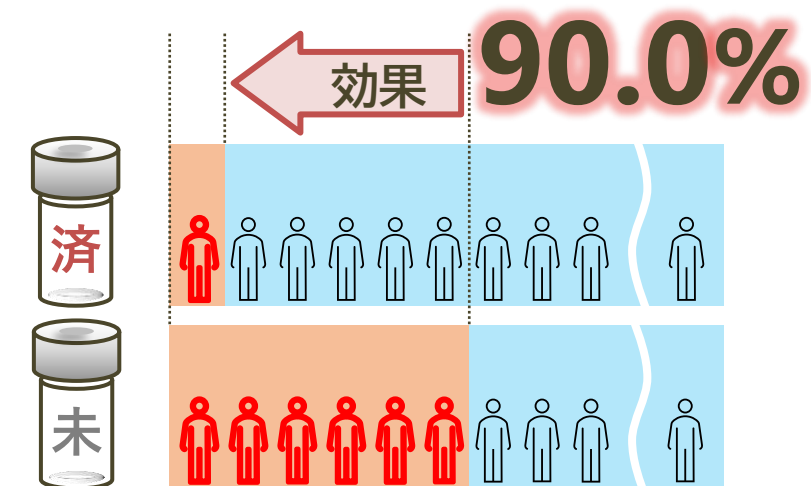
コロナ発症 の 予防



重症コロナ の 予防



無症状感染(*) の 予防

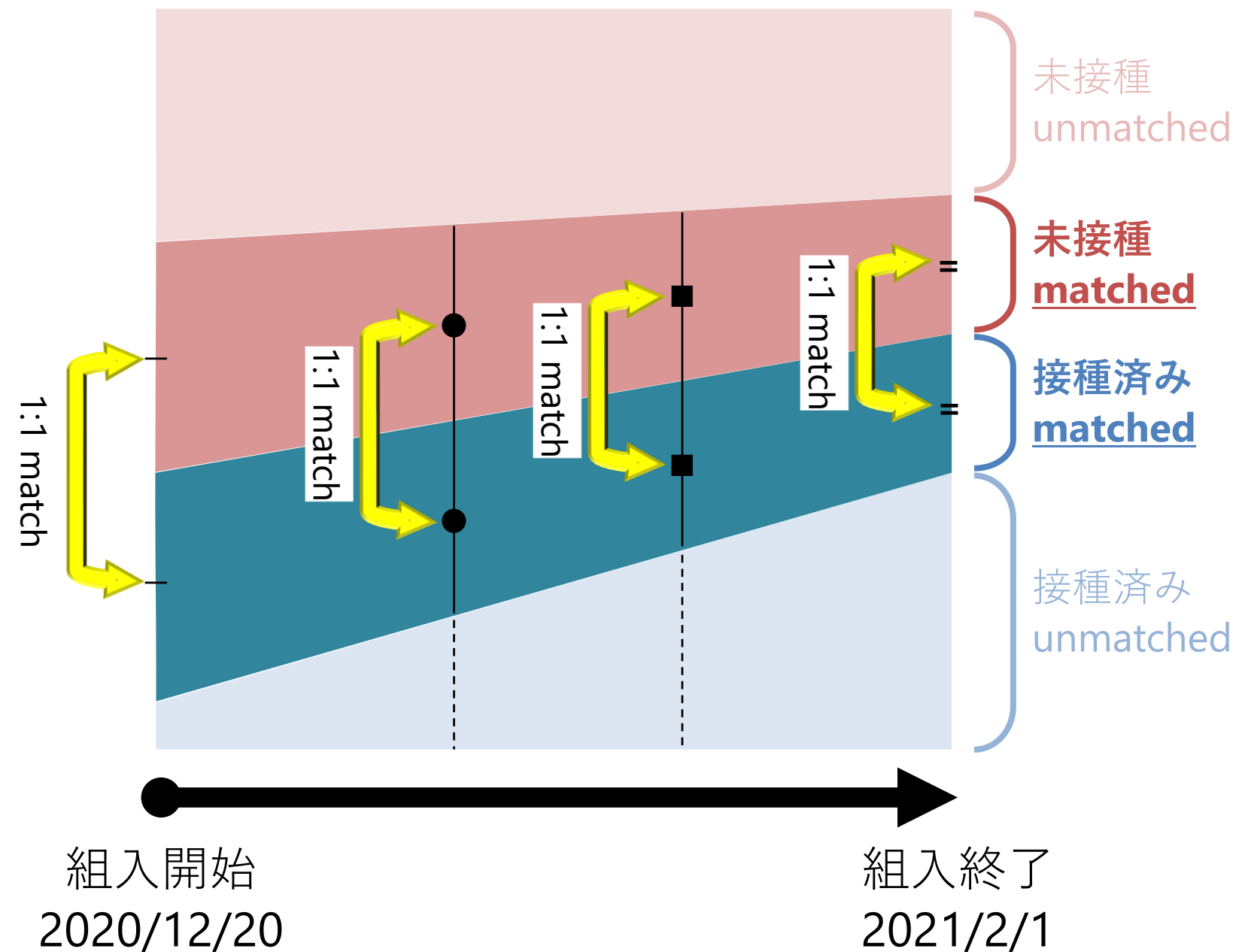


*厳密には「診療データに症状が記録されていない者」の減少

DOI: 10.1056/NEJMoa2101765

イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort 研究

DOI: 10.1056/NEJMoa2101765



イスラエル最大の**HMO**の登録患者

- イスラエル人口の53% 470万人が登録

コロナ既往のない**16歳以上**を組入れ

アウトカムイベントは次のいずれか

- PCR陽性（無症含む）**， **有症**コロナ， コロナ入院， **重症**コロナ， コロナ**死亡**

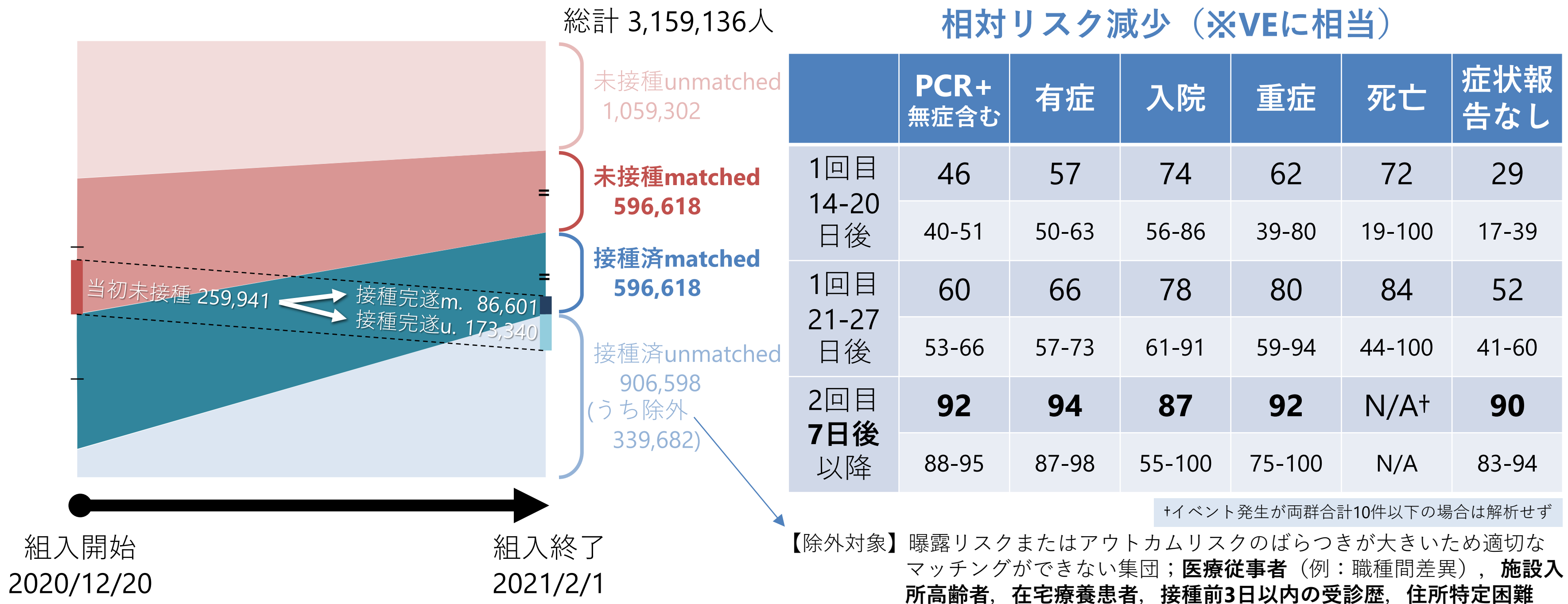
接種済み者 vs 未接種者で1:1厳格match

- 年齢**， **性別**， **宗教信条**， **居住地**， **直近5年flu shot回数**， **妊娠中**， **合併症数**

観察**打ち切り** **censor**はmatch者のどちらかで次のいずれかが発生したとき

- アウトカムイベント**， **非コロナ死亡**， **未接種者が接種**， **観察期間終了**

イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort 研究





イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort 研究

40-69歳

	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡
1回目 14-20 日後	47	59	90	75	N/A
	40-55	50-67	77-98	49-92	N/A
1回目 21-27 日後	58	65	90	92	N/A
	49-67	53-74	77-100	76-100	N/A
2回目 7日後 以降	90	90	N/A	N/A	N/A
	82-95	75-98	N/A	N/A	N/A

70歳以上

	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡
1回目 14-20 日後	22	44	38	50	68
	-9-44	19-64	-48-71	-6-76	-31-100
1回目 21-27 日後	50	64	49	62	79
	19-72	37-83	-87-91	1-92	9-100
2回目 7日後 以降	95	98	N/A	N/A	N/A
	87-100	90-100	N/A	N/A	N/A

経時的に増大



イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort研究

合併症1-2疾患

	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡
1回目 14-20 日後	43 32-53	57 45-66	67 36-88	62 9-91	N/A N/A
1回目 21-27 日後	56 45-65	62 47-73	93 72-100	70 13-94	N/A N/A
2回目 7日後 以降	95 88-98	95 88-100	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A

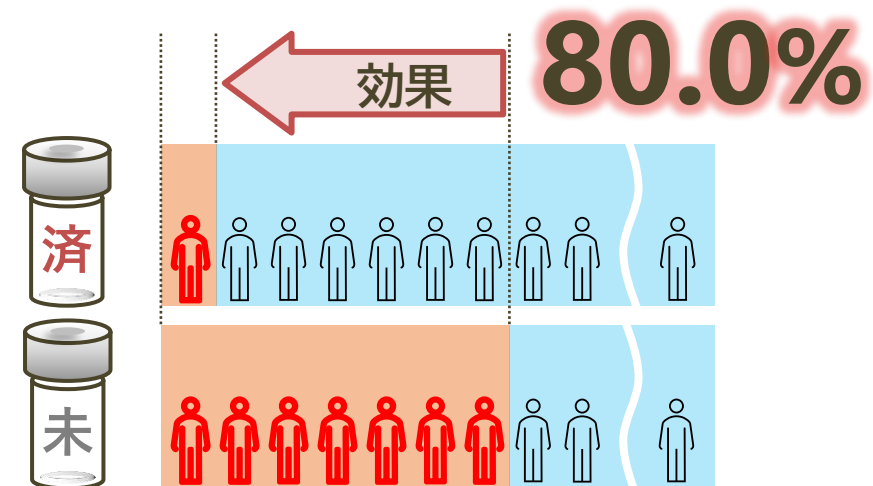
合併症3疾患以上

	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡
1回目 14-20 日後	37 12-55	62 43-77	70 37-90	62 29-84	64 -34-100
1回目 21-27 日後	37 -1-62	47 11-73	62 1-92	81 48-100	78 14-100
2回目 7日後 以降	86 72-95	89 68-98	N/A N/A	88 50-100	N/A N/A

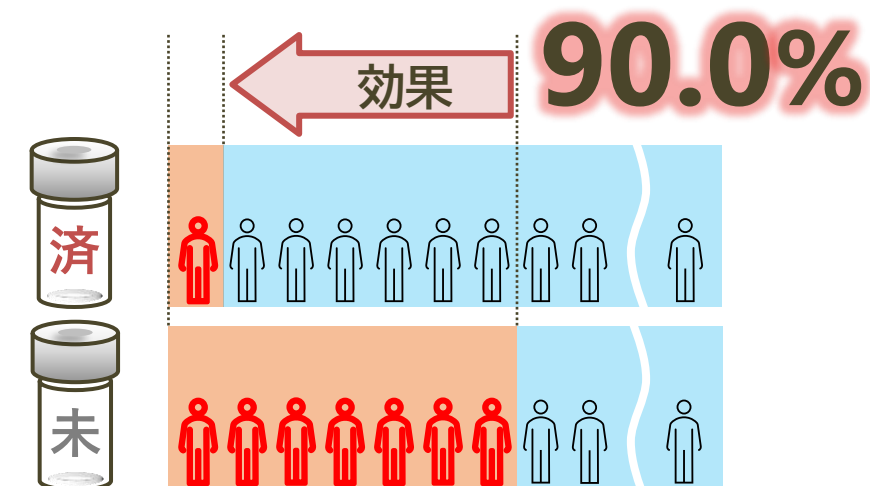
経時的に増大

承認後の効果@米国 mRNAワクチン2種；医療職に毎週検査

1回接種のみ
14日後以降での
コロナ陽性



2回接種完遂
14日後以降での
コロナ陽性



DOI: 10.15585/mmwr.mm7013e3

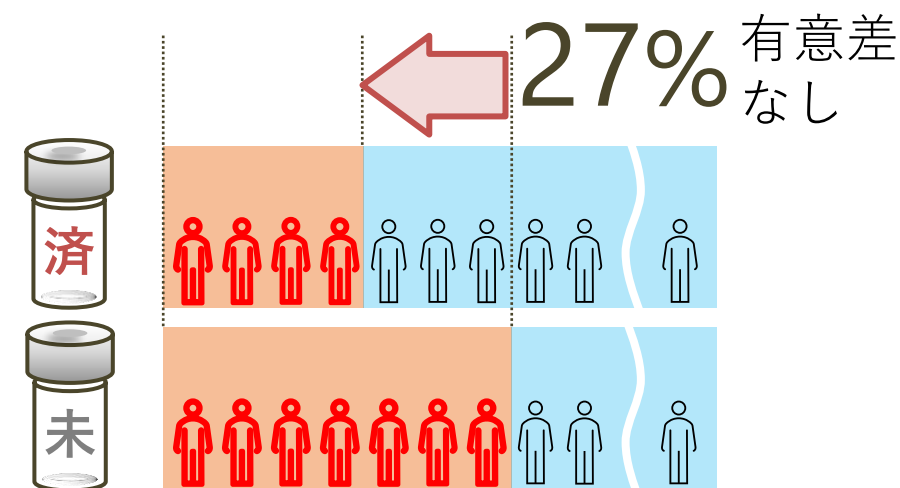
今わかっていないこと まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?

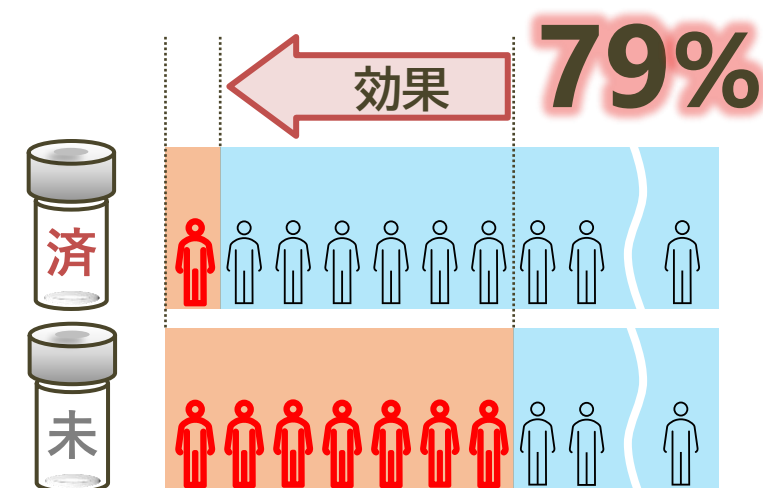
承認後の効果@米国 mRNAワクチン¹接種後の無症状感染

↑ 94% コミナティ
6% Moderna ワクチン

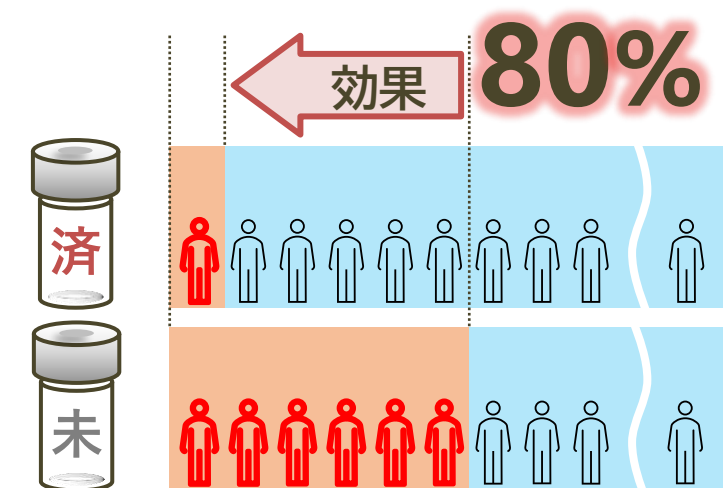
1回目後 ≤ 10日
の
無症状陽性



1回目後 > 10日
の
無症状陽性



2回目後以降
の
無症状陽性



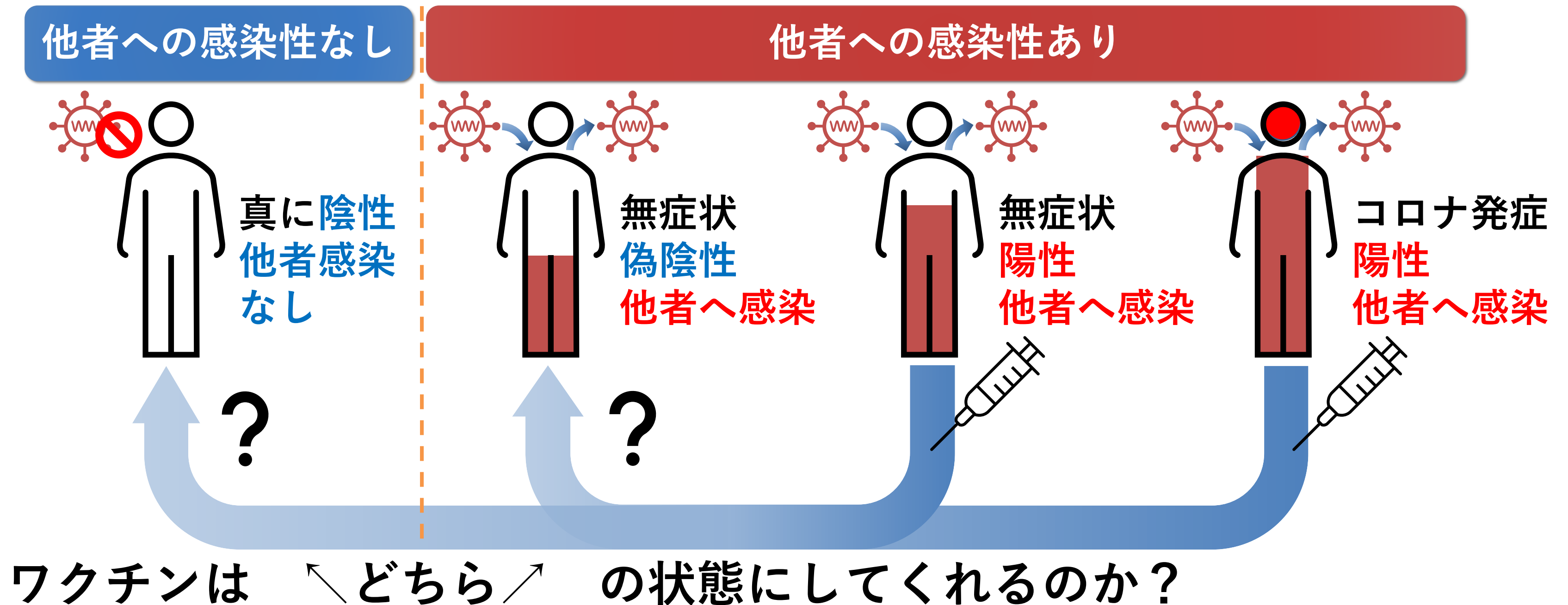
DOI: 10.1093/cid/ciab229

今わかっていること まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍
効果：無症候感染予防	👍
効果：感染伝播予防/集団免疫	?
効果：長期効果/追加接種要否	?
効果：対変異株	?

副反応：当然予想されるもの	👍👍
副反応：予想外のもの	👍
人口集団別の効果・副反応	?
接種法：異なる製剤間/互換性	?
接種法：他種ワクチンとの間隔	?
日本：国産ワクチンの開発	?

コロナ発症も無症状陽性も予防では他者への感染性は??



(参考：査読前論文@英国) 接種後に家庭内感染が減少

査読前なので
まだ鵜呑みに
できません！

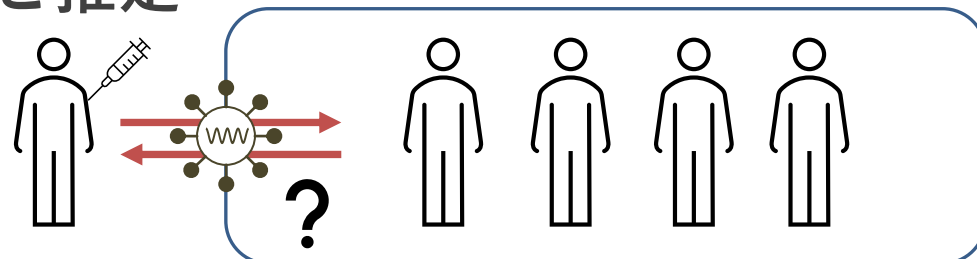
Historical cohort

コナティまたはAstraZenecaワクチンを順次接種していった**医療職の感染数**を、接種前後の時期ごとに集計

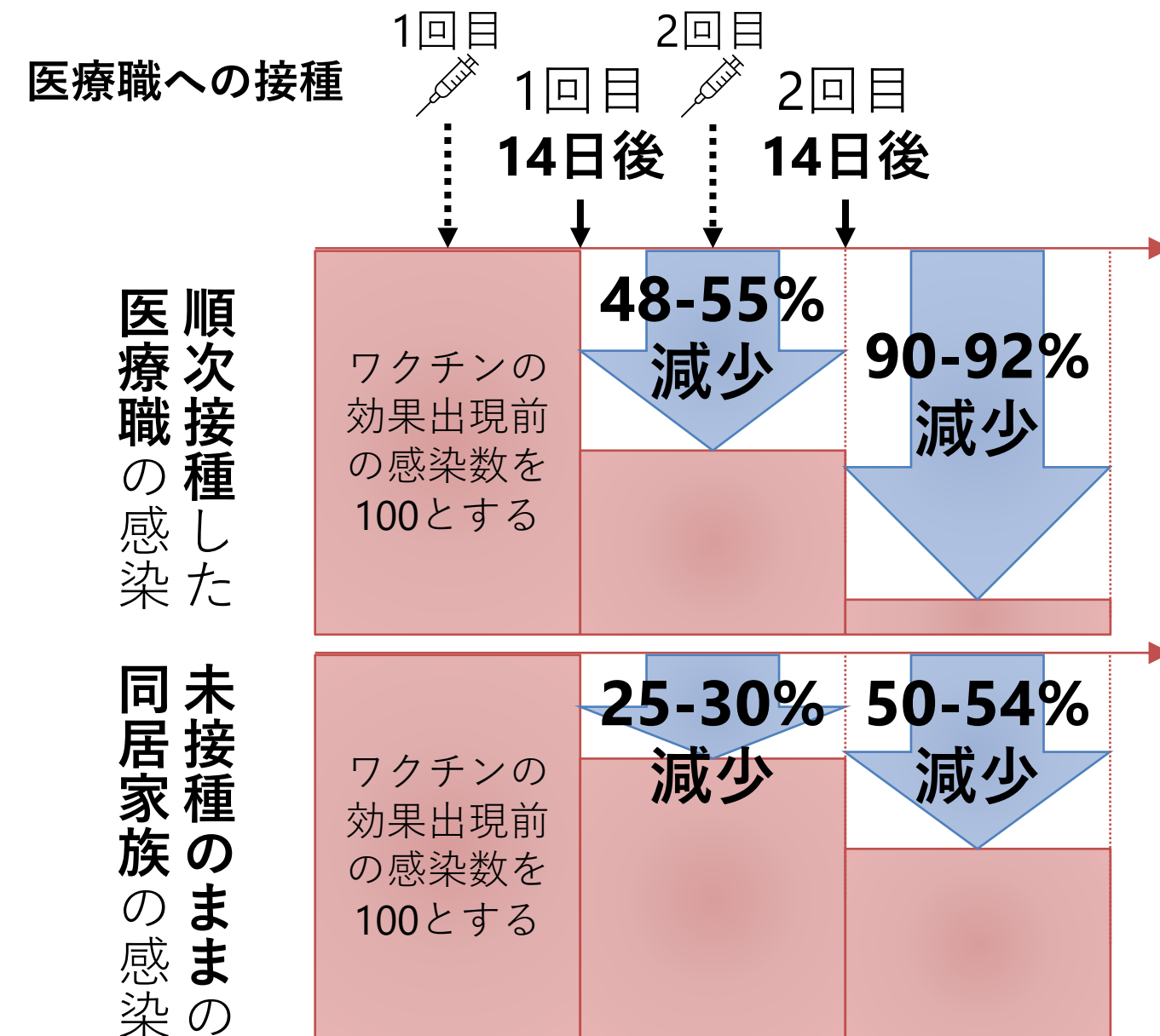
- 接種後14日で区切って集計
(接種後12日程度で効果が出るため)

その医療職と同居しているが**未接種のままの家族の感染数**を、同じ時期で集計

- 接種時期とロックダウンが重なったため、**家族の感染は主として同居医療職が“持ち帰った”もの**と推定



結果：未接種の同居家族の感染も減少



ワクチンは他者への感染
も予防するかもしれない

medRxiv論文 DOI: 10.1101/2021.03.11.21253275

今わかっていないこと まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍
効果：無症候感染予防	👍
効果：感染伝播予防/集団免疫	?
効果：長期効果/追加接種要否	?
効果：対変異株	?

副反応：当然予想されるもの	👍👍
副反応：予想外のもの	👍
人口集団別の効果・副反応	?
接種法：異なる製剤間/互換性	?
接種法：他種ワクチンとの間隔	?
日本：国産ワクチンの開発	?

デマ 「1年足らずで実用化？フェイクだ！」

DR. KALIKÓ KATALIN 2005年の研究等20年来の基礎研究の積み重ねがついにコロナで開花



Immunity, Vol. 23, 165–175, August, 2005, Copyright ©2005 by Elsevier Inc. DOI 10.1016/j.immuni.2005.06.008

Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA

Katalin Karikó,^{1,*} Michael Buckstein,² Houping Ni,² and Drew Weissman²

¹Department of Neurosurgery

²Department of Medicine

University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania 19104

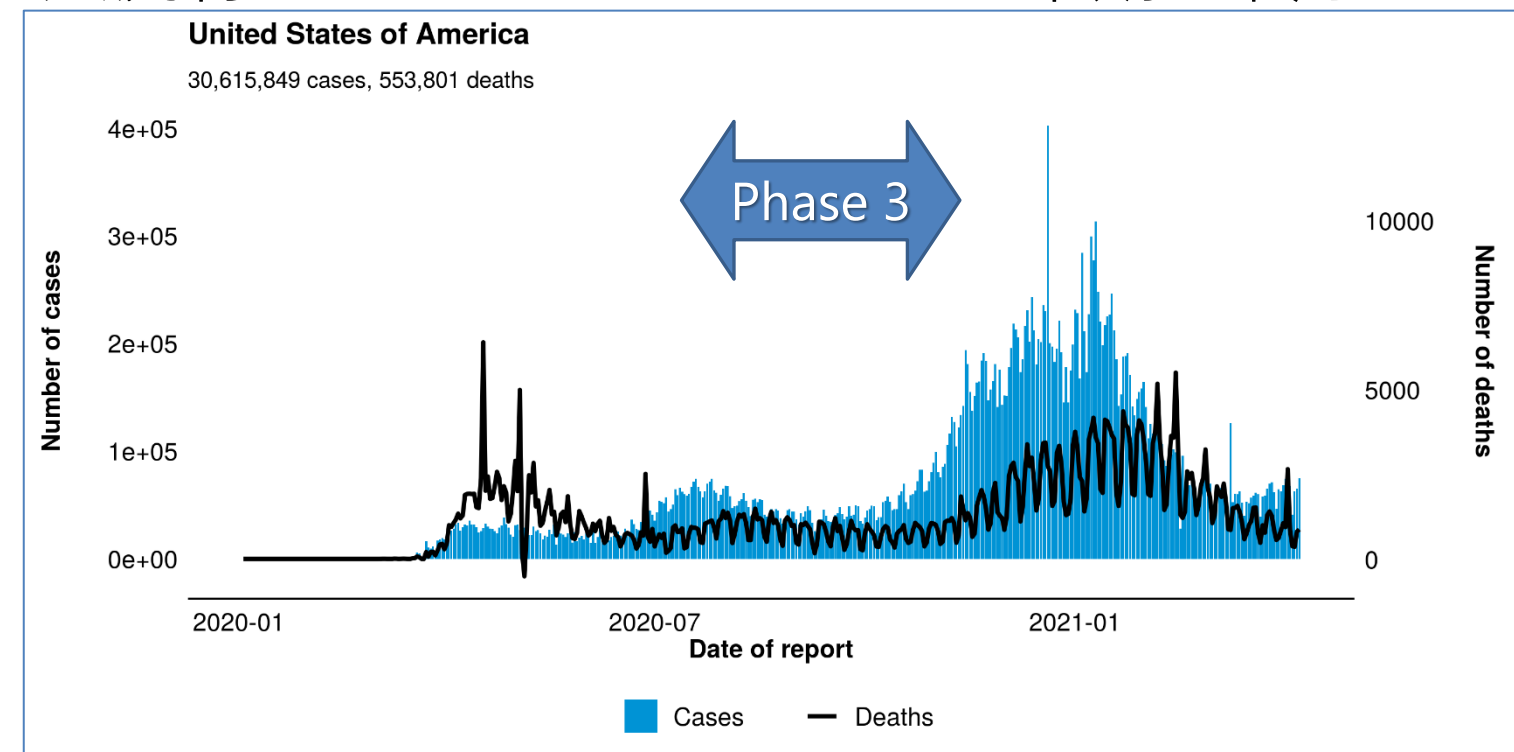
Summary

DNA and RNA stimulate the mammalian innate immune system through activation of Toll-like receptors (TLRs). DNA containing methylated CpG motifs, however, is not stimulatory. Selected nucleosides in naturally occurring RNA are also methylated or otherwise modified, but the immunomodulatory effects of these alterations remain untested. We show that RNA signals through human TLR3, TLR7, and TLR8, but incorporation of modified nucleosides m5C, m6A, m5U,

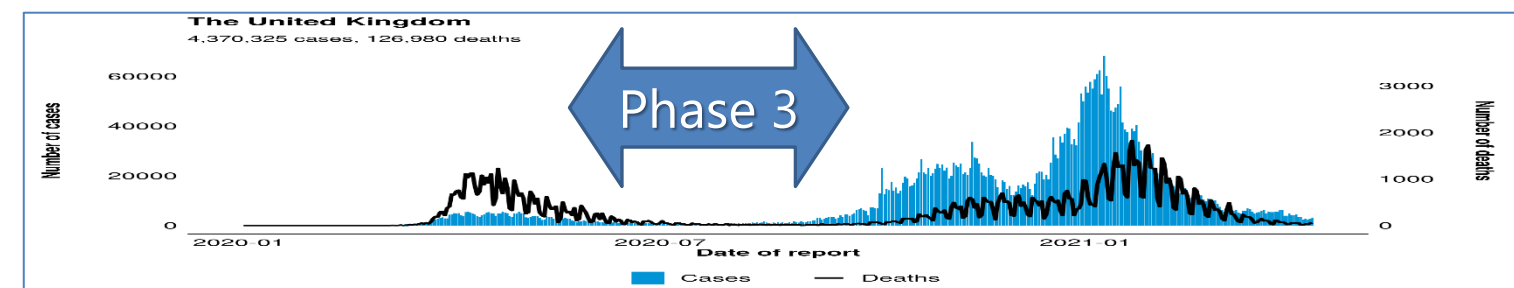
thetic antiviral compound R-848 (Jurk et al., 2002), but a natural ligand has not been identified.

It has been known for decades that selected DNA and RNA molecules have the unique property to activate the immune system. It was discovered only recently that secretion of interferon in response to DNA is mediated by unmethylated CpG motifs acting upon TLR9 present on immune cells (Hemmi et al., 2000). For years, bacterial and mammalian DNA were portrayed as having the same chemical structure, which hampered the understanding of why only bacterial, but not mammalian, DNA is immunogenic. Recently, however, the sequence and structural microheterogeneity of DNA has come to be appreciated. For example, methylated cytosine in CpG motifs of DNA has proven to be the structural basis of recognition for the innate immune system. In light of this finding and given that multiple TLRs respond to RNA, a question emerges as to whether the immunogenicity of RNA is under the con-

治験として一切手順の省略はない
大流行の“おかげ”でPHASE 3が早期に終了



← 米国



← 英国



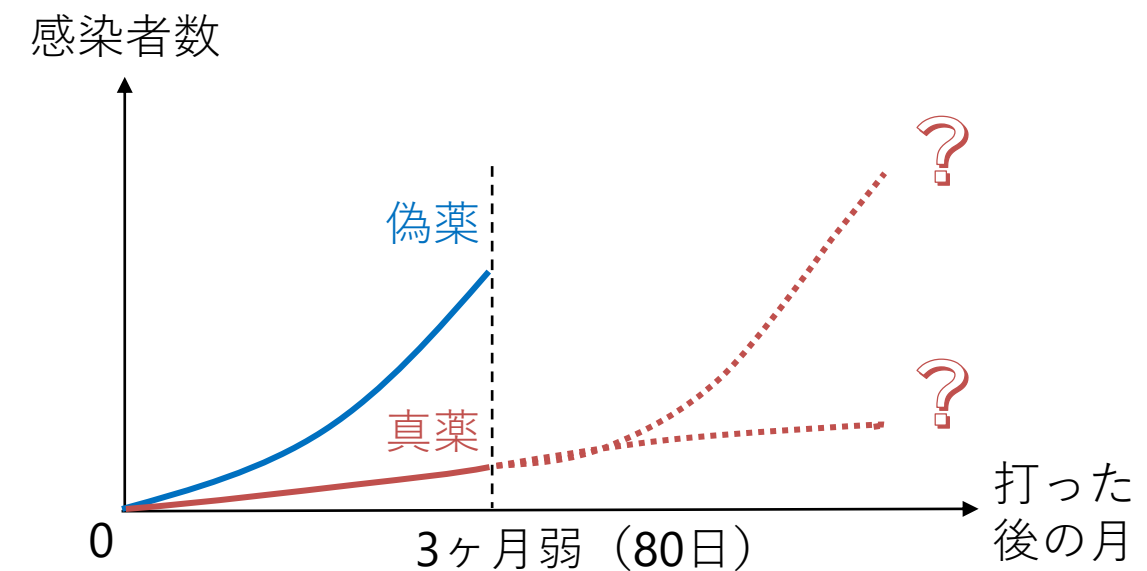
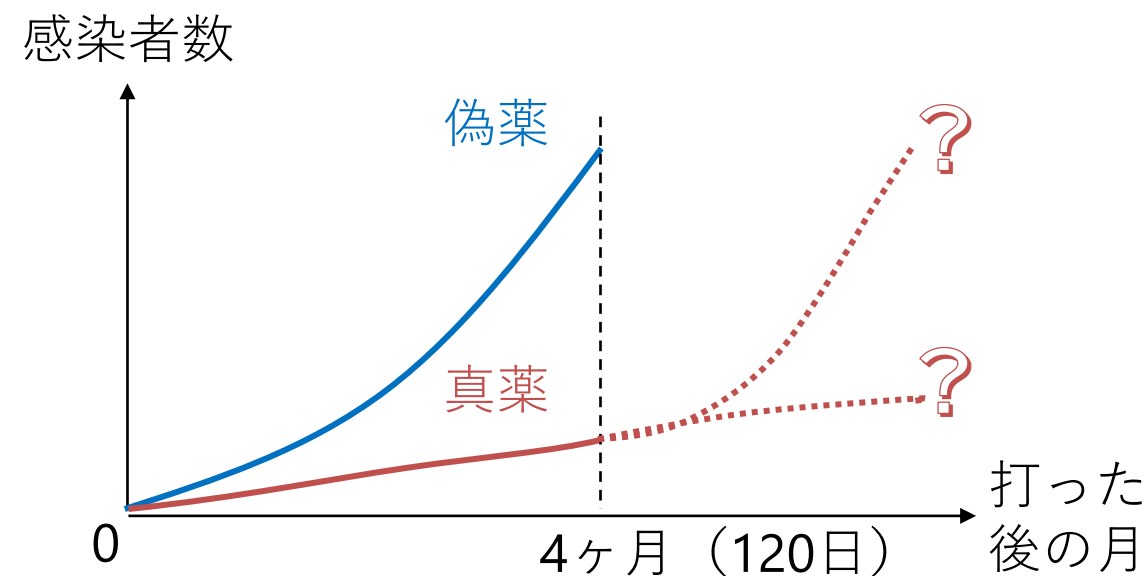
← 日本

大流行の“おかげ”で早期開発 →そのため長期的な効果は未確定



moderna

AstraZeneca



接種3-4ヶ月後以降の実薬群は…

- 引き続き感染者数の増加は低いまま？
- どこかのタイミングで次第にor急激に増加＝効果減弱？
- 追加接種（ブースター接種）が必要/不要？有効/無効？

今わかっていないこと まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍
効果：無症候感染予防	👍
効果：感染伝播予防/集団免疫	?
効果：長期効果/追加接種要否	?
効果：対変異株	?

副反応：当然予想されるもの	👍👍
副反応：予想外のもの	👍
人口集団別の効果・副反応	?
接種法：異なる製剤間/互換性	?
接種法：他種ワクチンとの間隔	?
日本：国産ワクチンの開発	?

変異株に対する効果はおそらく減弱

	感染力 (再生産数)	重症化率 致死率	Pfizer コミナティ	Moderna	AstraZeneca
B.1.1.7 • N501Y等	• 1.5-2.0倍	• 上昇	• 中和抗体価 1/2	• 中和抗体価 1/1.8	• 不明
B.1.351 • N501Y • E484K等	• 1.5倍	• 上昇	• 中和抗体価 1/6.5以下	• 中和抗体価 1/8.6以下	• 実際に予防 効果なし DOI: 10.1056/nejmoa2102214
P.1 • N501Y • E484K等	• 1.4-2.2倍	• 不明	• 中和抗体価 1/6.7	• 中和抗体価 1/4.5	• 不明

- 中和抗体価の強弱だけで実際の感染予防効果を推定することは難しい；**参考にしかない**
- たとえ真の感染予防効果が変異株に対して減弱するとしても，**接種しない理由にはならない**

今わかっていないこと まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?



4. 新型コロナワクチンの副反応

「接種後有害事象」「副反応」「紛れ込み」

接種後有害事象

- 接種後に生じた疾病等で、担当医が報告の必要があると考えて**報告されたものの全て**

副反応

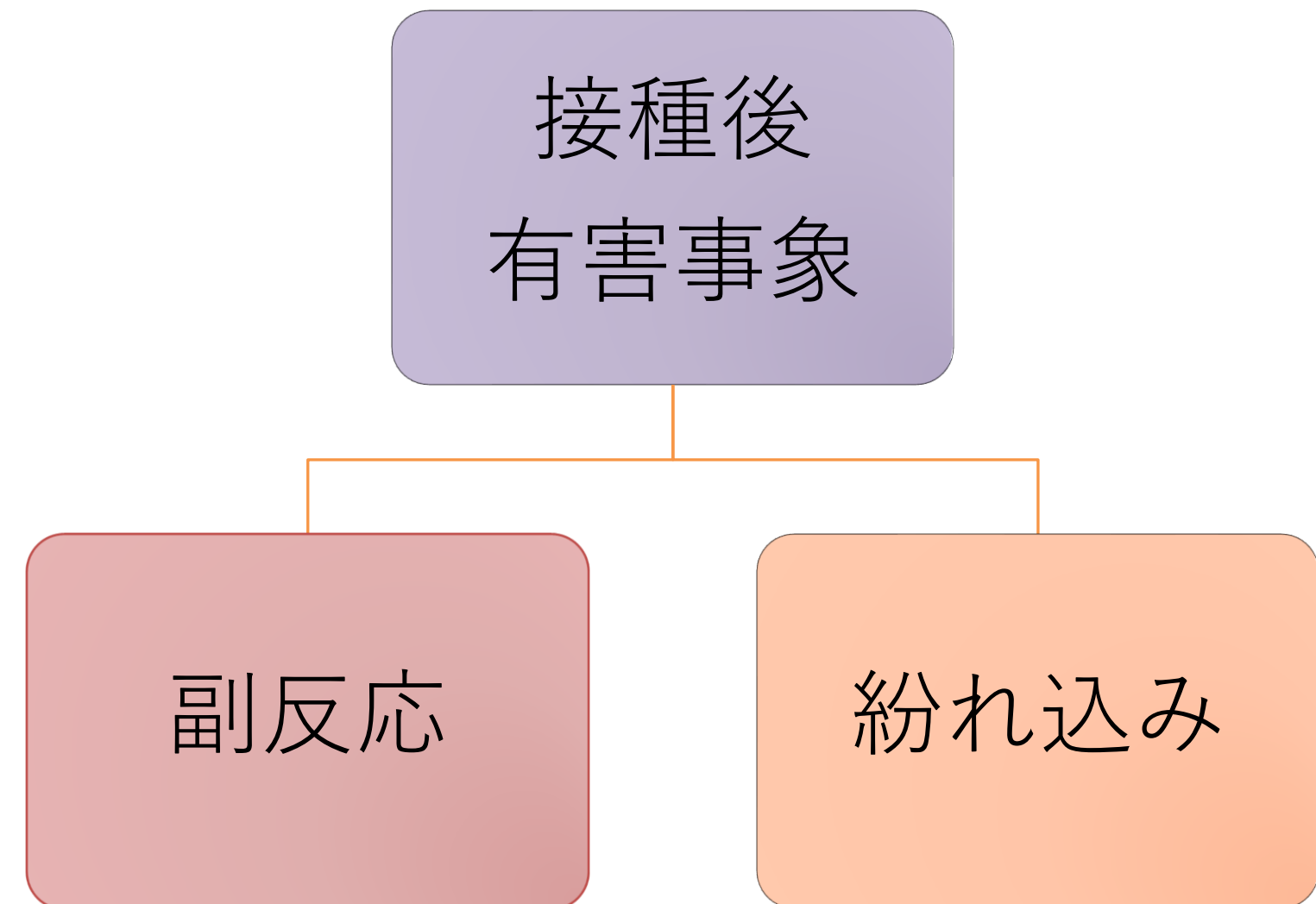
- 接種後有害事象のうち、医学的な検討の結果、**ワクチンとの因果関係がある、または否定できない**と判断されたもの

紛れ込み

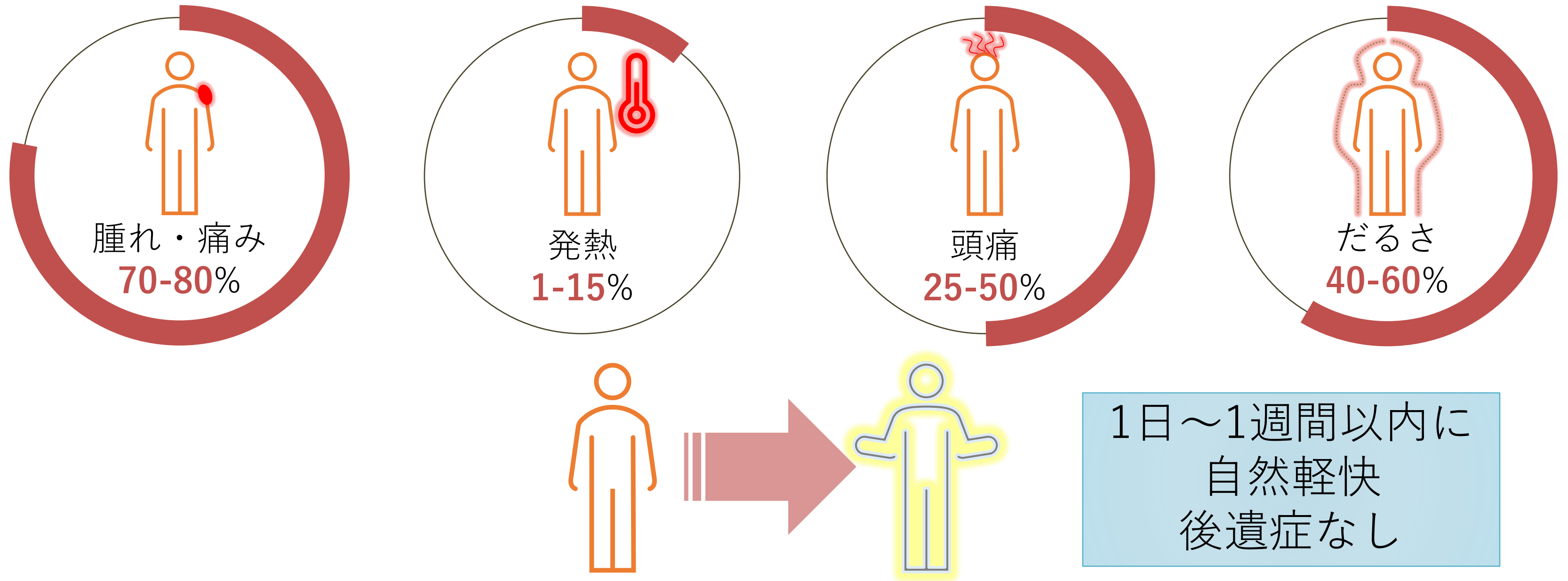
- 接種後有害事象のうち、ワクチンとの因果関係がなく**偶発的に生じたもの**

何かが報告/報道されたときは要注意

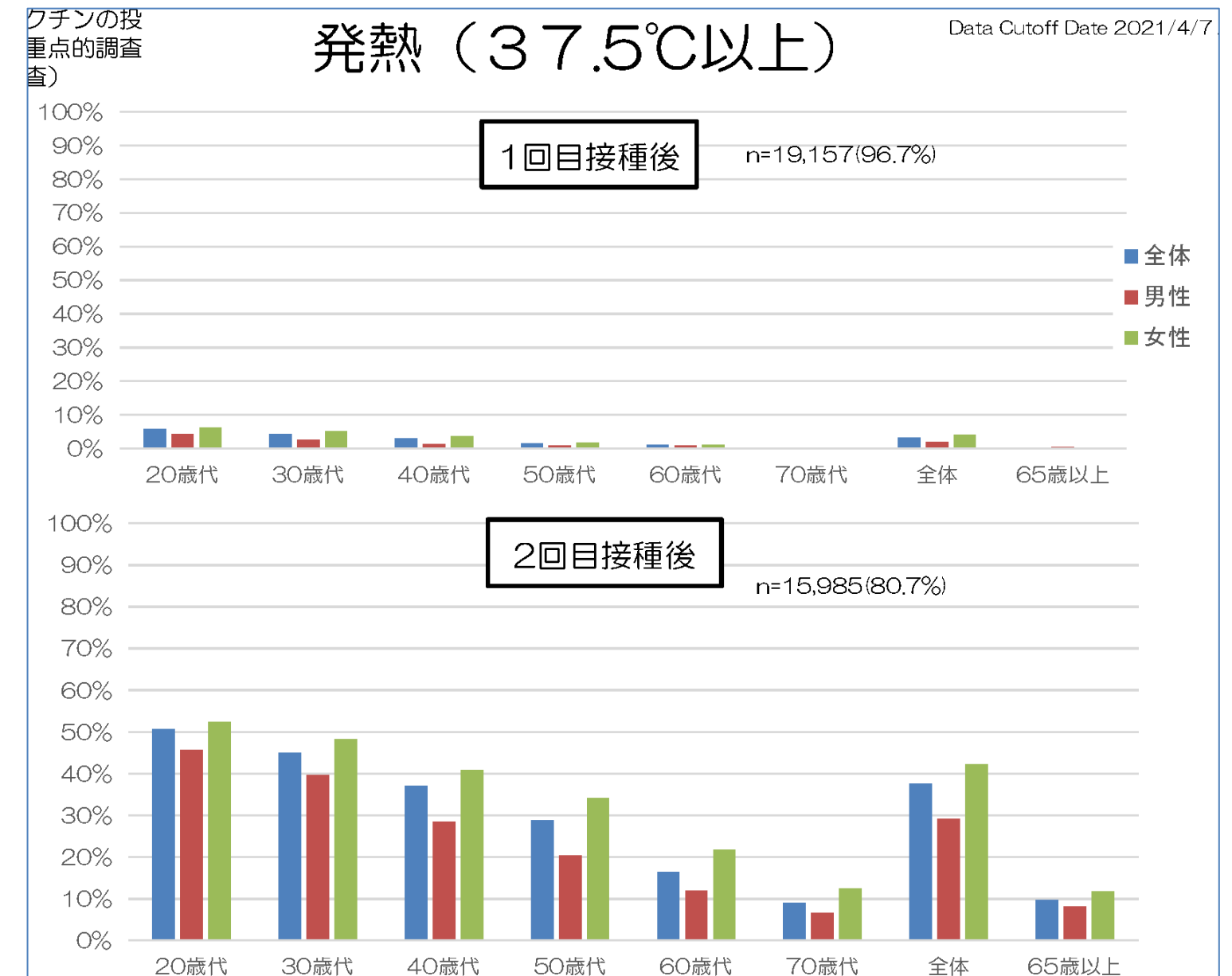
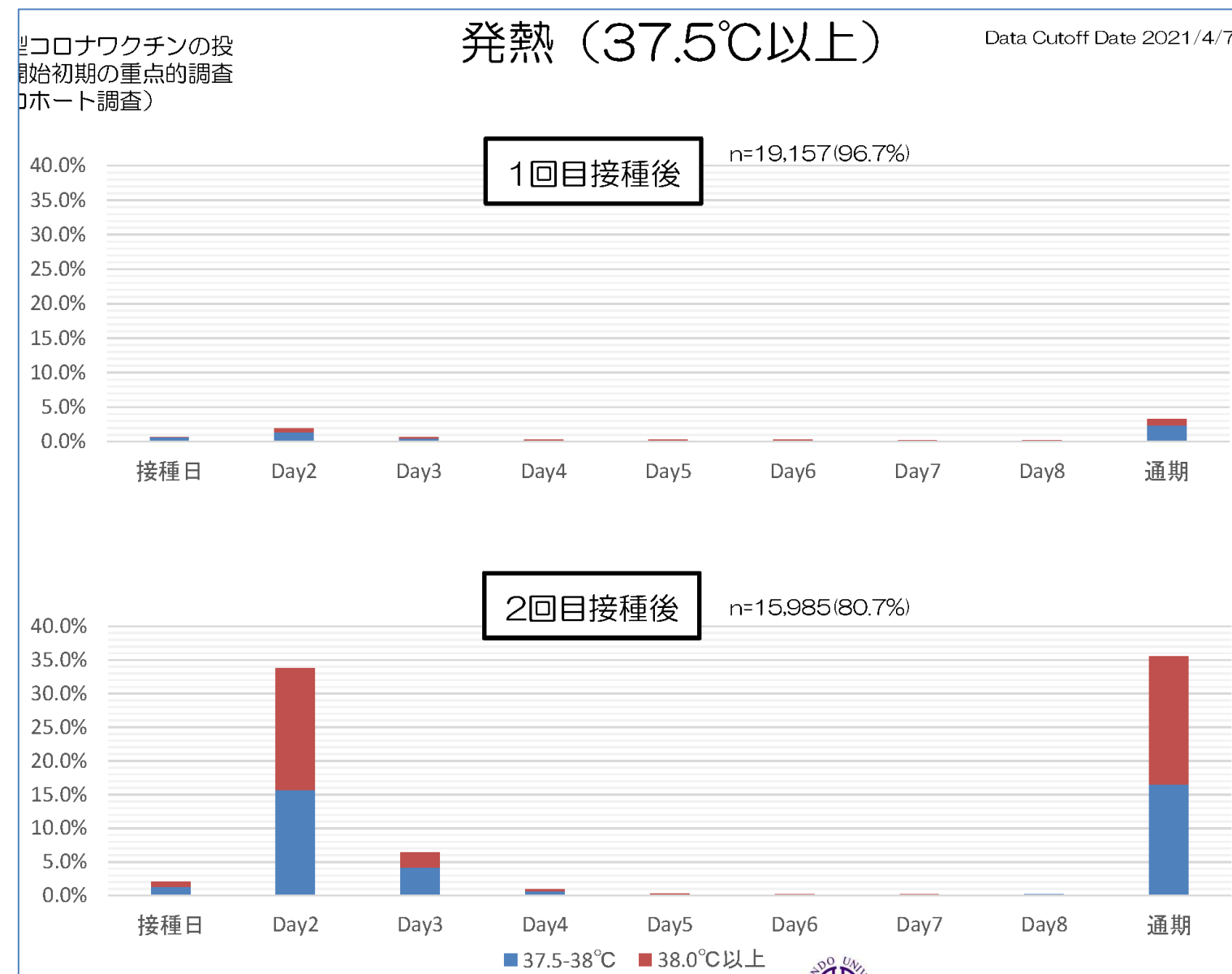
- 特に**報道では「有害事象」を誤って「副反応」と表現**することがしばしば



新型コロナワクチンの副反応 治験での通常範囲の副反応

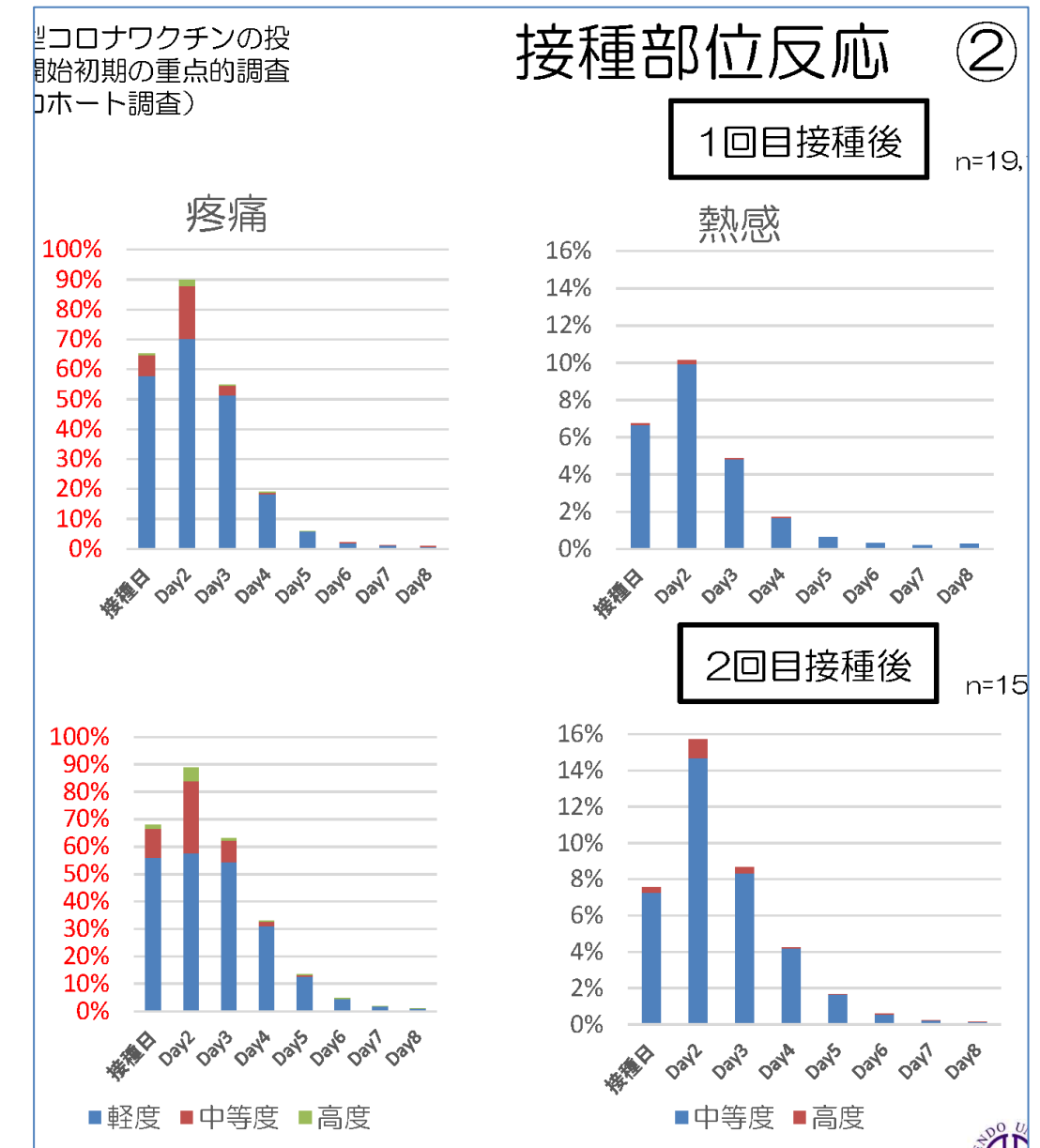
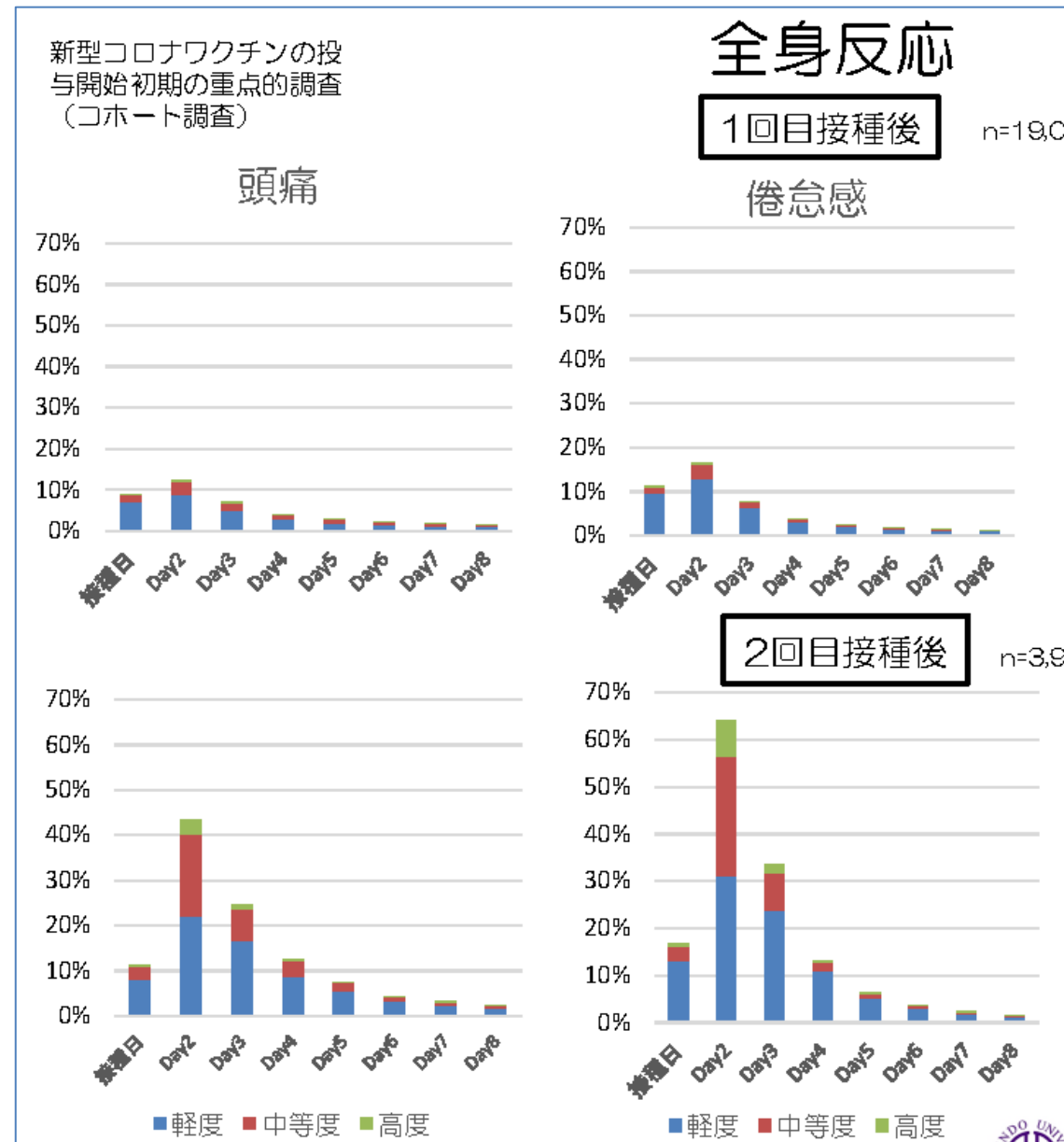


新型コロナワクチンの副反応 日本での通常範囲の副反応



厚生労働省2021年4月7日現在公表データ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkoujoukyoutyousa.html

新型コロナワクチンの副反応 日本での通常範囲の副反応



厚生労働省2021年4月7日現在公表データ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkoujoukyoutyousa.html



新型コロナワクチンの副反応 一般的な副反応への医学的対応

接種からの期間	症状	医学的対応
1週間以内	局所：接種部位の腫れ，痛み等	<ul style="list-style-type: none">・ 自制内なら経過観察・ 強ければ診察，治療
	全身：発熱，倦怠感等	<ul style="list-style-type: none">・ 新型コロナ，他疾患との鑑別を丁寧に評価<ul style="list-style-type: none">・ 接種直後の感染判明あり DOI: 10.3201/eid2704.210016・ 副反応と判断したら解熱剤服用可
1週間～1ヶ月	症状の内容を問わない	<ul style="list-style-type: none">・ 未知の副反応，新型コロナ発症，他疾患すべての可能性を丁寧に評価・ 未知の副反応が否定できなければ報告Ⅱ
1ヶ月後以降	症状の内容を問わない	<ul style="list-style-type: none">・ ワクチンとの関係は基本的でない<ul style="list-style-type: none">・ ワクチンへの生体反応は通常1ヶ月以内・ 新型コロナ，他疾患を丁寧に評価・ 未知の副反応が否定できなければ報告Ⅱ

Ⅱ厚生労働省通知「定期の予防接種等による副反応の報告等の取扱いについて」を参照 <https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp250330-1.html>

新型コロナワクチンの副反応 欧米でのアナフィラキシー



100万接種中

4.7件

ほとんどが接種後15分以内

DOI: 10.1001/jama.2021.1967



100万接種中

2.5件

ほとんどが接種後15分以内



100万接種中

約9件

ほとんどが接種後15分以内

ワクチン全般

NSAIDs（鎮痛薬）

抗菌薬（抗生物質）

100万接種中

100万接種中

100万接種中

1.3件

DOI:10.1016/j.jaci.2015.07.048

1,000件

DOI:10.1016/j.jaip.2018.06.010

300-4,000件

他のワクチンよりは多めだが、頻用薬よりはずっと低い

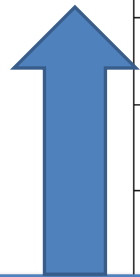
新型コロナワクチンの副反応 日本でのアナフィラキシー

2021年4月9日薬事審議会資料

<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000767203.pdf>

100万接種中**72件**

アナフィラキシー
と考えられるもの



【ブライトン分類レベル】	報告件数	報告件数		
		1回目接種時	2回目接種時	不明
1	14 件	14 件	0 件	0 件
2	57 件	53 件	4 件	0 件
3	8 件	8 件	0 件	0 件
4	268 件	257 件	10 件	1 件
5	3 件	3 件	0 件	0 件
合計	350 件	335 件	14 件	1 件

解釈に注意

現時点で接種済みは**すべて医療従事者**

医療従事者は報告が多い？

- DOI:10.1001/jama.2021.3976
- Mass General Brigham (MGB)の医療従事者
100万接種中**2470件**（！）

日本の事例**79例中71例が女性**

- CDC報告, MGB研究でも**90%以上が女性**
- mRNAワクチンと一般的な化粧品に共通する
ポリエチレングリコールが原因か??



一部の凝固因子製剤，一部の緑内障点眼，一部の降圧薬，複数種の皮膚外用剤，etc.（PMDA添付文書サイトで検索）；化粧品，食品にも種々含有
交叉抗原性のある**ポリソルベート**含有薬剤も同様に禁忌

ファイザー「コミナティ筋注」添加剤

添付文書上の記載	種別	備考
2- [（ポリエチレングリコール）-2000] -N,N-ジテトラデシルアセトアミド	ポリエチレングリコール（PEG）	アナフィラキシー原因物質 doi:10.1016/j.jaip.2020.09.029 doi:10.1016/j.jaip.2018.12.003
[（4-ヒドロキシブチル）アザンジイル] ビス（ヘキサン-6,1-ジイル） ビス（2-ヘキシルデカン酸エステル）	薬剤添加剤	ワクチン・薬剤のアナフィラキシー既往では，当該薬剤の添加剤と照合が必要
1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン	薬剤添加剤	
コレステロール	生体内物質	アナフィラキシー原因物質としてほぼあり得ない
精製白糖	ショ糖；砂糖の主成分	
塩化ナトリウム	食塩；生体内物質	
塩化カリウム	生体内物質	
リン酸水素ナトリウム二水和物	食品添加物	
リン酸二水素カリウム	食品添加物	



アナフィラキシーとアレルギー既往

既往		共通する 添加剤	対応
アナフィラキシー	新型コロナワクチン 1回目	—	• 2回目接種は 禁忌 （ファイザー⇔モデルナも禁忌）
	他のワクチン， 薬剤，食物	あり	• 接種は 禁忌
	他のワクチン	なし	• 未知の機序 によるアナフィラキシーのリスクを 充分説明 • 接種する場合はアナフィラキシーへの万全な備えを
	他の薬剤，食物	なし	• アナフィラキシー 既往がない場合と同程度の注意 で接種 • アナフィラキシーへの備えは常に
アナフィラキシーではない アレルギー；花粉症etc		なし	• アレルギー 既往がない場合と同程度の注意 で接種 • アナフィラキシーへの備えは常に

今わかっていないこと まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍
効果：無症候感染予防	👍
効果：感染伝播予防/集団免疫	?
効果：長期効果/追加接種要否	?
効果：対変異株	?

副反応：当然予想されるもの	👍👍
副反応：予想外のもの	👍
人口集団別の効果・副反応	?
接種法：異なる製剤間/互換性	?
接種法：他種ワクチンとの間隔	?
日本：国産ワクチンの開発	?

接種後死亡の報告

2021年3月26日薬事審議会資料

- <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000759516.pdf>

4月11日現在報告があった接種後死亡は2例

亡くなられた方およびご家族に心からのお悔やみを申し上げます

61歳女性 接種3日後 直接死因：クモ膜下出血（画像撮影なし，血性髄液で診断）

- 担当医は「副反応の可能性はない」とコメント
- 専門家評価：頭部画像等の情報がなく剖検が行われていないことから因果関係の評価は不能

26歳女性 接種4日後 直接死因：小脳出血による脳幹部圧排，クモ膜下出血，脳出血

- 報告者意見：評価不能
- 専門家評価：血腫に石灰化を認め能動静脈瘤や海綿状血管腫の存在が示唆されるが，因果関係の評価は不能



海外での接種後死亡事案

ノルウェーで、施設入所の高齢者に順次接種したところ、23人が接種後1週間以内に死亡

ノルウェー政府公式発表2021年1月21日

- 23人の死亡と新型コロナワクチン接種の間に、因果関係を示唆するものはなかった
- 23人の高齢者全員に重い合併症があった
- 統計学的解析により、ワクチンが死亡増加の原因とは言えなかった
- ノルウェーの高齢者施設では毎週300人超が亡くなっている
- <https://www.regjeringen.no/en/aktuelt/no-indication-of-causal-relationship-between-covid-19-vaccination-and-death/id2829481/>

治験での死亡事案

	ファイザー	モデルナ	アストラゼネカ
実薬群	2人 <ul style="list-style-type: none">• 動脈硬化• 心停止	2人 <ul style="list-style-type: none">• 心肺停止• 自殺	1人 <ul style="list-style-type: none">• 真菌性肺炎
偽薬群	4人 <ul style="list-style-type: none">• 原因不明 × 2• 脳出血• 心筋梗塞	3人 <ul style="list-style-type: none">• 腹腔内穿孔• 心肺停止• 慢性白血病悪化	3人 <ul style="list-style-type: none">• 交通事故• 鈍的外傷• 殺人



欧州におけるAstraZenecaワクチンと血栓症の関連

2021年3月中旬に欧州の複数国が**AstraZenecaワクチンによる血栓症の多発**を懸念して一時使用を中断

3月18日付で欧州医薬品局EMAが声明を発表

- <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
- 3/16までに英国及びEEA（欧州経済領域）の市民**2,000万人超**がAstraZenecaワクチンを接種
- うち**播種性血管内凝固症候群(DIC)**が**7例**，**脳静脈洞血栓症(CVST)**が**18例**；DIC/DVST計**25例**
- ワクチン承認前のDIC/CVST頻度に比して，**接種者全体**のDIC/CVST頻度はより低い
- しかし，**25例中9例が死亡**しており，**9例の殆どが55歳未満**で，大半が女性
- コロナ流行前のデータに基づく「50歳未満の接種14日以内の**DICの頻度**」の期待値は**1例未満**だったが，**実際には5例発生**している；同じく**CVST頻度**は期待値**1.35例**に対し**12例発生**
- 以上よりAstraZenecaワクチンは，**被接種者全体**では血栓症発生に寄与していないが，**若年集団**では血栓症発生に**ごく低頻度**で寄与している可能性が否定できない
- ただし**コロナ自然感染自体で血栓症が多発**するため，接種による利益は若年集団での潜在的**血栓症増加を上回る**



ADE 抗体依存性感染増強の可能性

Antibody-dependent enhancement; ADE
抗体依存性感染増強

1. 自然感染またはワクチンで抗体産生
2. 次の感染時に**抗体とウイルスの結合体がかえって悪化の原因になる**

デングウイルスが代表的

- 4血清型あり（近年5型目報告）
 - それぞれの血清型には終生免疫
 - 他の血清型との交叉免疫なし
- **2回目感染時にADEリスクあり**

2017年フィリピンでDengvaxiaでの**ADE報告**

- **大規模なワクチン忌避**
- **麻疹の大アウトブレイク**

【Pros】

- ネココロナウイルス（ネコ感染性腹膜炎ウイルス）はADEを起こす
 - doi:10.1292/jvms.18-0702
- SARSコロナウイルスのワクチン開発でサルへの接種後にT細胞レベルの理論的ADEリスク
 - 10.1016/j.vaccine.2004.11.075

【Cons】

- ヒトコロナウイルス7種で明らかなADE報告なし
- 3治験とも実薬群重症例は増えず，むしろ激減

仮に報告されるとしても，1億人以上接種後に「接種」を曝露因子とした重症例の症例対照研究でオッズ比が僅かに高くなる，程度？

- 個人へのインパクトはほぼない
- パニックと忌避による公衆衛生インパクトあり

今後も重篤な有害事象/副反応は報告されるのか？

2021年4月9日現在，世界で全8製剤合わせて7億5,400万回接種済み(New York Times)

確率 p の独立事象を n 回試行して1回以上事象が起きる確率 $=1 - (1 - p)^n$

仮に，**100万分の1**の確率で起きる重篤有害事象が隠れていたとして，世界中で**1億回接種**された場合に，それが実際に**1件以上発生する確率**は，

$$1 - \left(1 - \frac{1}{1,000,000}\right)^{100,000,000} = 99.999 \dots 999\%$$

100万分の1の極めて稀な有害事象でも1億回接種されれば**必ず発生しているはず**
意図的に隠蔽しない限りは**報告されているはず**

- 実際，AstraZenecaワクチンの極めて稀な血栓症は報告された
- 他ワクチンの経験上，100万分の1よりも小さい確率の重篤有害事象はない

接種者全体では発見されなくても，**特定の人口集団で今後発見される可能性**はまだある

- 実際，AstraZenecaワクチンの血栓症も若年かつ血小板第4因子に対する抗体を有する人々

DOI: 10.1056/NEJMoa2104882

今わかっていないこと まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍
効果：無症候感染予防	👍
効果：感染伝播予防/集団免疫	?
効果：長期効果/追加接種要否	?
効果：対変異株	?

副反応：当然予想されるもの	👍👍
副反応：予想外のもの	👍
人口集団別の効果・副反応	?
接種法：異なる製剤間/互換性	?
接種法：他種ワクチンとの間隔	?
日本：国産ワクチンの開発	?



5. 具体的な接種法

より安全な三角筋筋注手技 YouTubeを是非ご覧ください！

日本プライマリ・ケア連合学会 予防医療・健康増進委員会 ワクチンチーム
としての啓発活動

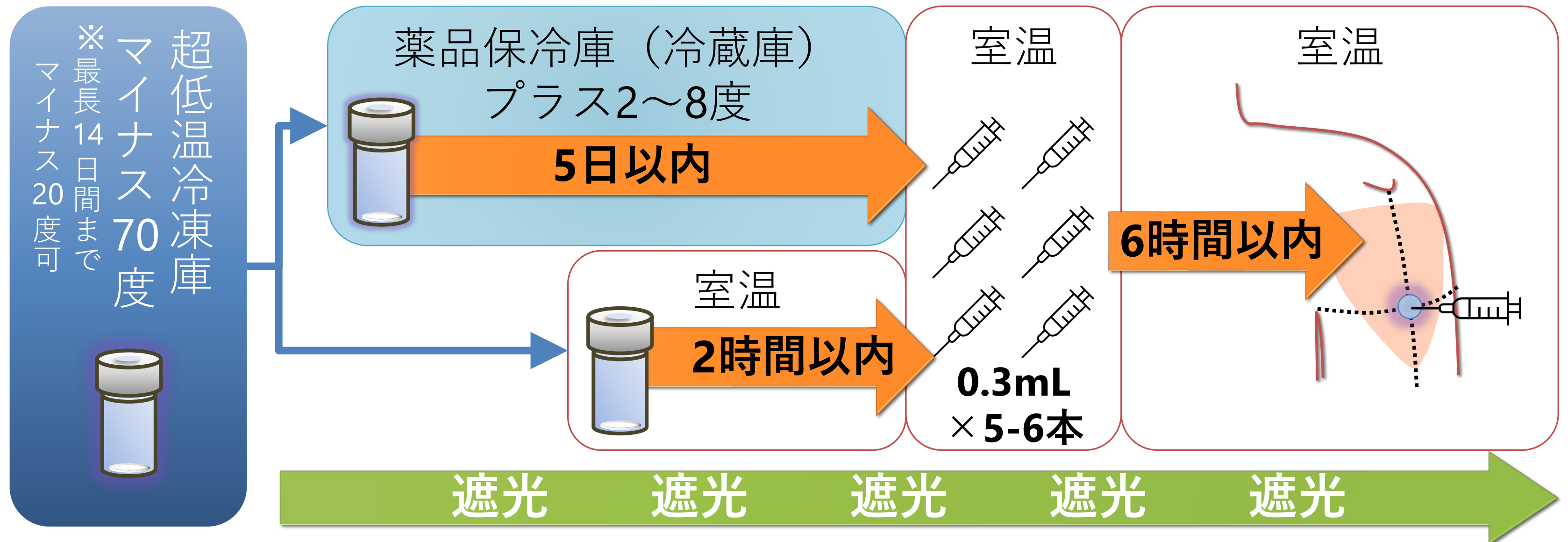


<https://www.youtube.com/watch?v=tA96CA6fJv8>
(14分13秒)

<https://www.youtube.com/watch?v=TwoMs0Bjldk>
(7分02秒)

ファイザー「コミナティ」の取扱い

保管 → 解凍 → 希釈分注 → 接種



効果/安全性が未検証の対象者への接種をどうすべきか

妊婦，妊活中女性，授乳婦，小児，
免疫抑制状態，悪性腫瘍，超高齢者 etc...

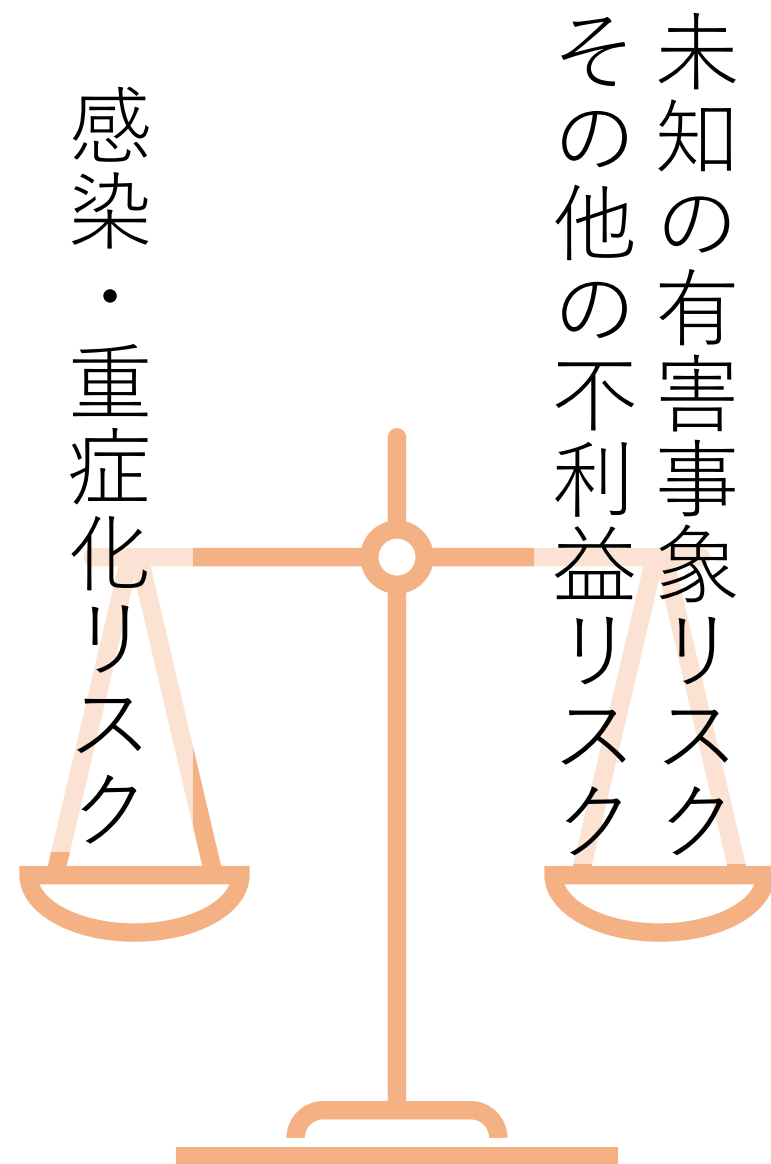
接種の是非の考え方

感染（発症）リスク
重症化リスク



未知の有害事象リスク
その他の不利益のリスク

その人ではどちらを優先するか？





超高齢者への接種

接種に積極的になる理由

高齢であるほど**重症化・死亡リスク**が高くなる

治験および承認後に世界中で一定数の超高齢者が接種しているはずだが、超高齢者特有の有害事象は報告されていない

接種に慎重になる理由

十分に免疫獲得されない（接種しても**感染リスクが若年者より高い**）リスクがある

- 慎重になる理由にはならないが、接種前に丁寧な説明は必要

発熱等の副反応で**QOLが著しく低下**するリスクがある





妊娠， 妊活中女性， 授乳中の接種

接種に積極的になる理由

mRNAワクチンには妊婦・胎児・授乳児のいずれにも副反応の**理論的リスクはない**

- ウイルスベクターワクチンは不明？

Pfizer社が妊婦接種の観察研究を行っており，現時点で否定的な報告はない

医療介護従事者等で感染リスクが高い

妊婦は**感染リスク・重症化リスク共に上昇**することが示唆されている

- DOI: 10.1152/physrev.00024.2020

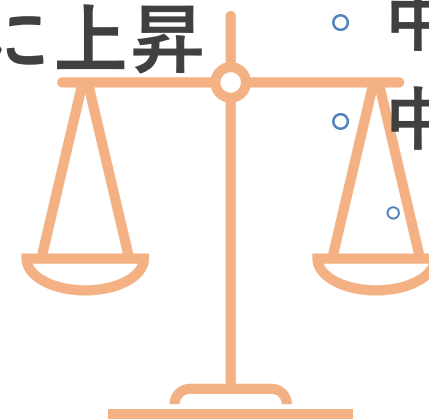
接種に慎重になる理由

流早産・先天異常の自然確率が高いため，**紛れ込み時に「結び付けて考えてしまう」**
心理的リスクがある

- 本人だけでなく**パートナーや親族の心情も重要**

妊活中・授乳中女性は接種後に**一時中断する選択肢**もあるが...

- **中断期間のエビデンスはない**；4週間？
- **中断によるデメリットも考慮が必要**
- 特に4週間の授乳中断はそのまま断乳に





小児への接種

接種に積極的になる理由

Pfizer社が12歳以上を組み込んだ治験を実施中で、中間解析で小児の発症予防が100%かつ安全性も良好と発表

- ※まだ論文化されていないため詳細不明

重篤な呼吸器合併症がある小児で特に積極的に検討したい

接種に慎重になる理由

小児は**感染リスクも他者伝播リスクも低い**

ワクチン供給が圧倒的に不足しているため小児の優先順位が最も低い

小児特有の重篤有害事象が今後報告される可能性が残っている



免疫低下状態，悪性腫瘍での接種

接種に積極的になる理由

mRNAワクチンには免疫低下状態での副反応の**理論的リスクはない**

- ウイルスベクターワクチンは不明？

感染リスク・重症化リスク共に上昇する可能性が高い

接種に慎重になる理由

十分に免疫獲得されない（接種しても**感染リスクがより高い**）リスクがある

- 慎重になる理由にはならないが，接種前に丁寧な説明は必要

発熱等の副反応で**QOLが著しく低下**するリスクがある

- 特に抗癌治療中

免疫低下状態特有の重篤有害事象が今後報告される可能性が残っている





既感染者への接種は原則問題なし

新型コロナ感染後の**再感染事例**は少数ながらある（DOI:10.1136/bmj.n99）

- さらに少数ながら，再感染時の方が重症となった症例もある
- **既感染は終生免疫を保証しない**；可能な限り再感染から守られるべき

3製剤とも治験中に「結果的に感染後に接種したことが判明した」被験者が数%あり

- 安全性評価対象に組み入れられ，**特に有害事象は増えていない**
- 一般論として，どんなワクチンでも既感染者に接種しても**有害事象は増えない**（そもそも接種前に既感染かどうか検査すらしらない）

既感染者への接種をためらう医学的理由はない

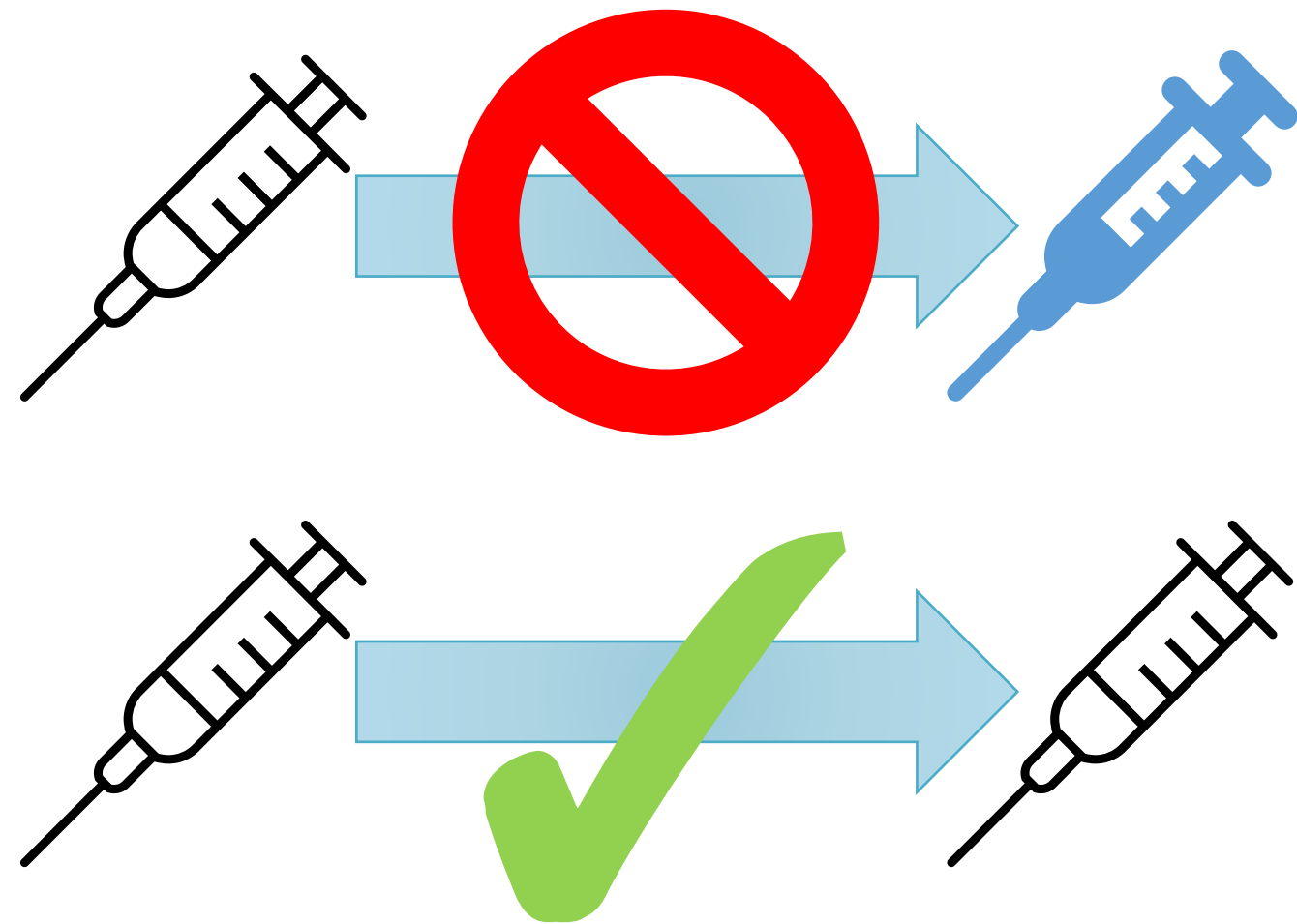
ただし日本でのanecdotalな経験で，発熱・倦怠感・疼痛の訴えが多い傾向がある

既感染者は**1回目接種直後から，2回完遂者と同程度の抗体応答**がある

- DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00501-8, DOI: 10.1056/NEJMc2101667
- 1回目で副反応が辛かった場合に2回目を回避するのは，悪い選択肢ではないかもしれない



1→2回目は必ず同じメーカーの製剤



一般に、スケジュール途中で異なるメーカーの製剤を接種するべきではない

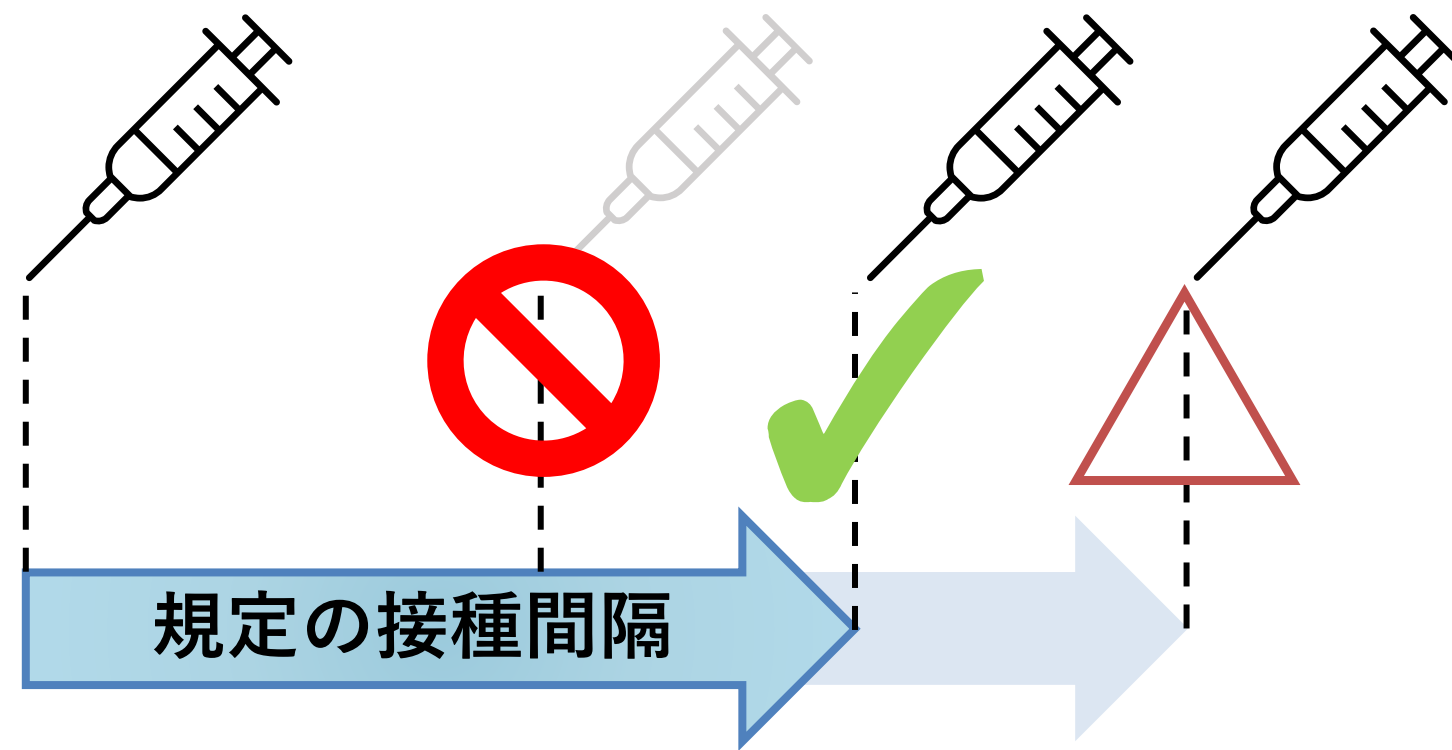
- どうしてもやむを得ない場合のみ、仕方がなく異なるメーカー製剤を接種する
- 異なるメーカー製剤間での**互換性 interchangeability**を検証したエビデンスはない

新型コロナワクチンも同様

- 1→2回目とも**同じメーカー製剤**になるよう厳しくコントロールすべき



1→2回目の間隔が規定と異なる場合

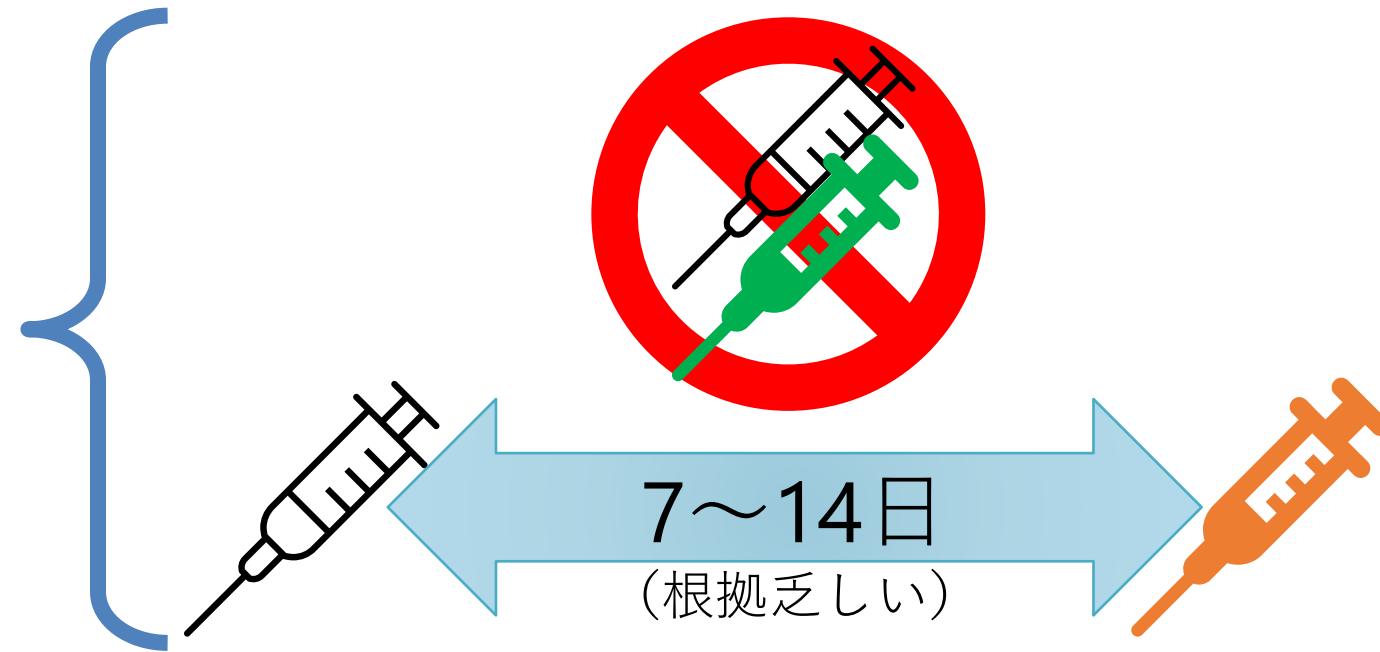


- ❌ 規定の接種間隔よりも**短い**
 - 免疫が十分に付かないので**禁忌**
- ✅ **規定の接種間隔どおり**
 - 規定の接種間隔どおりがベスト
- △ 規定の接種間隔よりも**長い**
 - 免疫は十分に付くが、1回目から**4週間程度**でいったん免疫がゼロになる
 - 1回目の4週間後～2回目接種までの間は**感染リスクが高くなる**
 - 結果的に感染せず遅れて2回目接種するのは問題なし



他のワクチンとの接種間隔等

通常の場合

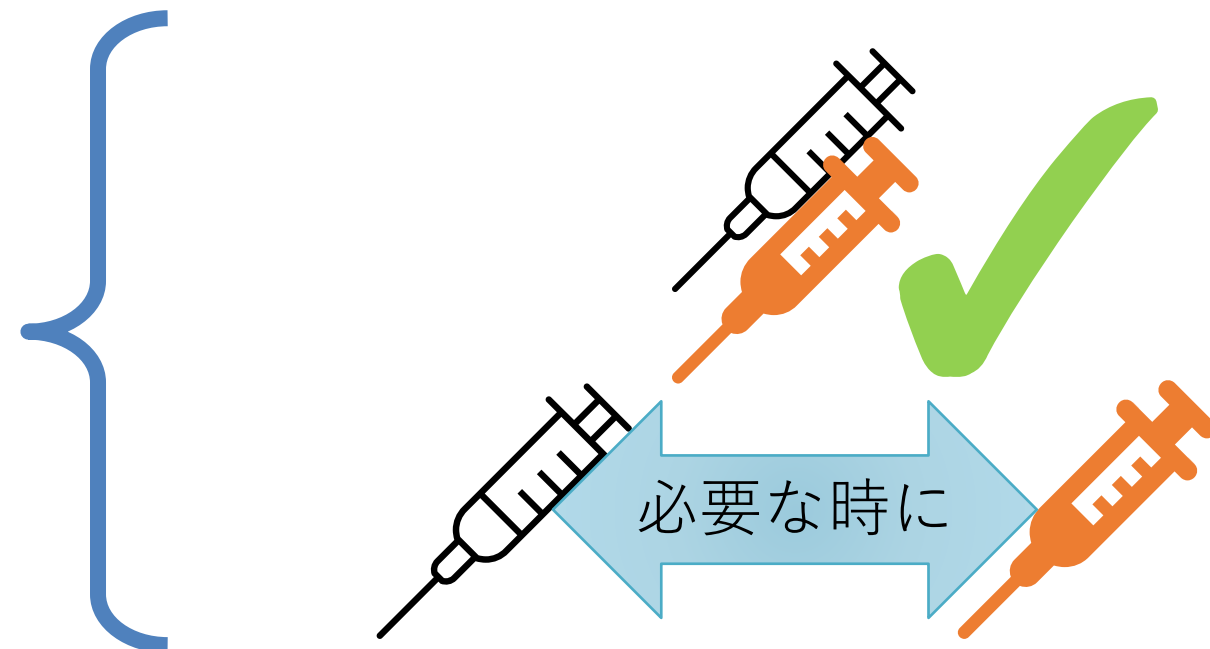


mRNA/ウイルスベクターワクチンと既存ワクチンが免疫学的に**どう干渉し合うか全く不明**

念のため、他ワクチンとは一定期間空け、同時接種は避ける

- **米国指針**：互いに**14日以上**空ける
 - 免疫応答が14日ぐらいであらかた治まるので
- **英国指針**：互いに**7日以上**空ける
 - どちらの副反応なのか区別しやすくするために

緊急時



他ワクチンとの優先順位は、それぞれの病原体の個人における感染リスクを天秤にかける

緊急時は他ワクチンとの間隔は無視

- 例：コロナワクチン接種3日後に家族内で水痘発生、水痘ワクチンの曝露後接種が必要に

今わかっていないこと まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?



6. みんなで気を付けること

新型コロナワクチンについて みんなで気を付けること

2回接種が済んでも感染対策は変わらず継続

- 接種完了したからと家族外会食やカラオケや人混みへの旅行はしない

どうしても接種の不安が拭えない人に圧力や無理強いをしない

- 知識の伝達と十分なコミュニケーションをしたら、待つ
- 未だ証明されていない集団免疫を理由に接種を迫るのは、科学的に不誠実

接種しないまま感染してしまう人を責めない

- どんな理由・事情があっても、感染した人を責めるのは絶対ダメ

進学，就職，結婚等に際して接種を条件付けない，差別しない

- 「将来必要になるかもしれませんよ」と誘導するのは医療職による差別の助長

重篤有害事象のマスコミ報道に振り回されない

- 「有害事象＝後で起きただけ」と「副反応＝因果関係あり」を冷静に区別する



おわりに

今わかっていないこと まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?

まだわかっていないことも
今後順次わかっていくことでしょう

もう一度結論

【接種を受ける側として】

効果は高く，安全性も満点近いです

全体として極めて稀で（100万分の1等），
特定の集団で稀な（集団内で1万分の1等），
未知の有害事象の可能性には心構えを

医療保健介護職が安心して受ければ，一般
市民も安心して受ける

私も早く受けたい！

【接種を提供する/説明する側として】

高い効果があることを理解する

現在わかっている副反応はワクチンとしての
通常範囲であることを理解する

アナフィラキシーには万全に備える

安全な筋注手技を遵守する

未知の要素があることを理解する

確率で考えることを理解する

接種に疑問や不安を抱く人と適切にコミュ
ニケーションする